TERAPEUTICA MEDICALĂ

SUB REDACȚIA

R. PĂUN

III

TERAPEUTICA MEDICALĂ

SUB REDACȚIA

R. PĂUN

III

EDITURA MEDICALĂ
București – 1982

AUTORI

Dr. doc. C. ANASTASATU, profesor I.M.F. Bucureşti, director al Institutului de ftiziologie, membru corespondent al Academiei R.S.R., membru al Academiei de Ştiinţe Medicale.

Dr. A. BELCHIŢĂ, medic primar Clinica medicală Spitalul „Dr. I. Cantacuzino" Bucureşti

Dr. doc. L. BULIGESCU, profesor I.M.F. Bucureşti.

Dr. ELENA BUTOIANU, conferenţiar I.M.F. Bucureşti.

Dr. doc. V. CIOBANU, profesor I.M.F. Bucureşti.

Dr. DATCU DAN MIHAI I.M. Iaşi

Dr. doc. C.G. DIMITRIU, profesor I.M.F• Bucureşti.

Dr. doc. D. DOBRESCU, profesor I.M.F. Bucureşti.

Dr. L. GHERASIM, profesor I.M.F. Bucureşti.

Dr. doc. ST. HĂRĂGUŞ, profesor I.M. Cluj-Napoca, membru al Academiei de Ştiinţe Medicale.

Dr. AL. JELEA, şef lucrări I.M.F. Bucureşti.

Dr. doc. GH. LITARCZEK, profesor I.M.F. Bucureşti.

Dr. E. MANOLESCU, profesor I.M.F. Bucureşti.

Dr. M. MANUCHIAN, şef lucrări I.M.F. Bucureşti.

Dr. doc. VI. MAXIMILIAN, profesor I.M.F. Bucureşti.

Dr. doc. A. MIHAIL, profesor I.M.F. Bucureşti.

Dr. doc. V.V. MIHĂILESCU, profesor I.M. Craiova.

Dr. doc. I. MINCU, profesor I.M.F. Bucureşti.

Dr. doc. C. NEGOIŢĂ, profesor I.M. Iaşi, membru al Academiei de Ştiinţe Medicale.

Dr. ST. NICOARĂ. cerc. principal spit. Fundeni

Dr. doc. V. NITZULESCU, profesor I.M.F. Bucureşti.

Dr. R. PĂUN, profesor I.M.F. Bucureşti, membru al Academiei de Ştiinţe Medicale.

Dr. doc. MARCELA PITIŞ, profesor I.M.F. Bucureşti, membru al Academiei de Ştiinţe Medicale.

Dr. I. Gr. POPESCU, conferenţiar I.M. Craiova

Dr. doc. V. PREDESCU, profesor I.M.F. Bucureşti, membru corespondent al Academiei de Ştiinţe Medicale.

Dr. doc. V. RUNCAN, profesor I.M.F. Bucureşti.

Dr. doc. N. URSEA, profesor I.M.F. Bucureşti.

Dr. I. URSEANU, med. primar Bucureşti.

Dr. I. VEREANU, şef lucrări I.M.F. Bucureşti.

Dr. doc. M. VOICULESCU, profesor I.M.F. Bucureşti, membru corespondent al Academiei R.S.R., membru al Academiei de Ştiinţe Medicale.

Dr. doc. V. VOICULESCU, profesor I.M.F. Bucureşti, membru corespondent al Academiei R.S.R., membru al Academiei de Ştiinţe Medicale.

Dr. doc. C. ZOSIN, profesor I.M. Timişoara.

Dr. I. ZĂGREANU, profesor I.M.F. Cluj-Napoca.

TABLA DE MATERIE (VOL. I, II, III)

Partea generală

1. Metabolismul medicamentelor
2. Interacţiunile medicamentelor
3. Riscul administrării unor medicamente în cursul sarcinii
4. Antibiotice şi chimioterapice
5. Corticoterapia
6. Terapia imunosupresivă
7. Medicaţia tonicardiacă
8. Medicaţia antiaritmică
9. Diureticele
10. Terapia anticoagulantă
11. Aspecte particulare ale utilizării medicaţiei psihotrope în medicina internă
12. Tehnici şi intervenţii medicale

Partea specială

1. Tulburările echilibrului hidroelectrolitic şi acido-bazic
2. Bolile alergice
3. Bolile plămînului
4. Bolile aparatului cardio-vascular
5. Bolile rinichiului
6. Sistemul hematopoietic
7. Aparatul digestiv
8. Bolile metabolice
9. Bolile reumatice
10. Bolile sistemului nervos
11. Bolile glandelor endocrine
12. Intoxicaţii acute

TABLA DE MATERIE

Partea specială

6. SISTEMUL HEMATOPOIETIC — conf. dr. **Elena Butoianu**, dr. **Şt. Nicoară** 15

6.1. Anemia feriprivă 15
6.2. Anemia megaloblastică 19
6.3. Sferocitoza ereditară 22
6.4. Talasemiile 24
6.5. Anemii hemolitice imune dobîndite 28
6.6. Policitemia vera 31
6.7. Trombocitemia hemoragică 36
6.8. Leucemia granulocitară cronică .. 38
6.9. Metaplazia mieloidă cu mieloscleroză 43
6.10. Leucemia acută 45
6.11. Boala Hodgkin 53
6.12. Limfoame maligne nehodgkiniene 61
6.13. Leucemia limfatică cronică 67
6.14. Mielomul multiplu 74
6.15. Macroglobulinemia Waldenström 1
6.16. Purpura trombocitopenică 86
6.17. Coagulopatiile 91
6.18. Insuficienţa medulară 100

7. APARATUL DIGESTIV 104

7.1. Bolile esofagului — prof. dr. **R. Păun** 104
7.1.1. Tulburările motilităţii esofagiene (anomalii neuro-musculare) 104
7.1.1.1. Acalazia 104
7.1.1.2. Pseudoacalazia 107
7.1.1.3. Spasmul esofagian difuz 107
7.1.2. Patologia esofagiană de reflux (patologia peptică a esofagului, ulcerul peptic esofagian) 108
7.1.3. Cancerul esofagian 111
7.1.4. Hernia hiatală 113
7.1.5. Diverticulii esofagieni 115
7.1.5.1. Diverticulii Zenker 115
7.1.5.2. Diverticulii medioesofagieni 116
7.1.5.3. Diverticulii epifrenici .. 117
7.1.5.4. Diverticuloza esofagiană intramurală 117
7.1.6. Sindromul Mallory-Weiss 117
7.2. Bolile stomacului — prof. dr. **R. Păun** 118
7.2.1. Gastritele acute 118
7.2.1.1. Gastrita acută exogenă .. 119
7.2.1.2. Gastrita acută endogenă infecţioasă sau hematogenă 119
7.2.1.3. Gastrita acută corozivă 120
7.2.2. Gastrita cronică 122
7.2.3. Ulcerul gastric şi duodenal .. 125
7.2.4. Tumorile benigne ale stomacului 141
7.2.5. Cancerul gastric 142
7.2.6. Hemoragia digestivă superioară 146
7.2.7. Stomacul operat 154
7.3. Bolile intestinului — prof. dr. **R. Păun** 158
7.3.1. Diareea 158
7.3.1.1. Diareele acute 160
7.3.1.2. Diareele cronice 163
7.3.1.3. Sindroamele de malasimilare 164
7.3.2. Constipaţia 169
7.3.3. Enterita regională (boala Crohn) 175
7.3.4. Colonul iritabil 178
7.3.5. Apendicita acută 181
7.3.6. Rectocolita ulcero-hemoragică 184
7.3.7. Diverticuloza colonului 195
7.3.8. Tumorile benigne ale colonului şi rectului 197
7.3.9. Tumorile maligne ale colonului şi rectului 198

7.3.10. Hemoroizii 199
7.3.11. Fisura anală 202
7.3.12. Fistulele anorectale 203
7.4. Bolile ficatului — prof. dr. doc. **V. Runcan** 205
7.4.1. Hepatitele acute virale 205
7.4.2. Hepatitele toxice acute și cronice 210
7.4.3. Hepatitele cronice și cirozele hepatice 216
7.4.4. Sindroamele hemoragice în bolile ficatului 231
7.4.5. Dischineziile biliare 232
7.4.6. Cancerele biliare 235
7.4.7. Colecistitele acute și cronice 235
7.4.8. Colesteatoza veziculară 238
7.4.9. Litiaza biliară 239
7.4.10. Cancerul hepatic 243
7.4.11. Defecte metabolice hepatice ereditare 244
7.4.12. Hemocromatoza și sinderozele hepatice 245
7.4.13. Patologia hepatică privind metabolismul bilirubinei 247
7.4.13.1. Erori ereditare ale metabolismului bilirubinei 247
7.4.13.2. Icterele colestatice 248
7.4.13.3. Icterele hepatice iatrogene 249
7.5. Bolile pancreasului — **prof. dr. doc. L. Buligescu** 250
7.5.1. Pancreatitele acute 250
7.5.2. Pancreatita cronică 255
7.5.3. Cancerul pancreatic 259
7.6. Bolile parazitare — prof. dr. doc. **V. Nitzulescu, dr. A. Belchiță** 262
7.6.1. Protozooze 262
7.6.1.1. Amebiaza dizenterigenă 262
7.6.1.2. Giardioza 265
7.6.1.3. Trichomonaza intestinală 267
7.6.1.4. Balantidioza 267
7.6.2. Nematode 268
7.6.2.1. Ascaridioza 268
7.6.2.2. Oxiuriaza 270
7.6.2.3. Trichocefaloza 272
7.6.2.4. Ankilostomiaza 274
7.6.2.5. Strongiloidoza 276
7.6.2.6. Trichineloza 278
7.6.3. Infestarea cu cestode 280
7.6.3.1. Taenia solium, Taenia saginata și Diphylobothrium latum 280
7.6.3.2. Cisticercoza 281
7.6.3.3. Cestode mici (Hymenolepis nana) 282
7.6.4. Distomatozele 283

8. BOLILE METABOLICE — prof. dr. doc. I. Mincu 290

8.1. Diabetul zaharat 290
8.2. Hipoglicemiile 322
8.3. Obezitatea 326
8.4. Dislipidemiile 340
8.4.1. Hiperlipoproteinemii primare 342
8.4.1.1. Hiperlipoproteinemia familială tip I 342
8.4.1.2. Hiperlipoproteinemia familială tip II 343
8.4.1.3. Hiperlipoproteinemia familială tip III 348
8.4.1.4. Hiperlipoproteinemia familială tip IV 349
8.4.1.5. Hiperlipoproteinemia familială tip V 350
8.4.2. Hiperlipidemii — hiperlipoproteinemii secundare 351
8.5. Hiperuricemiile 352
8.6. Denutriția 357
8.7. Hipovitaminozele 361
8.7.1. Carența de vitamină PP. Pelagra 361
8.7.2. Carența de vitamină B_1 363
8.7.3. Carența de vitamină B_2 365
8.7.4. Carența de vitamină C 366
8.7.5. Carența de vitamină A 367
8.7.6. Hipovitaminoza D 368
Tabele cu regimuri 370

9. BOLILE REUMATICE — prof. dr. doc. **V. Ciobanu, dr. I. Urseanu** 394

9.1. Inflamația reumatismală 396
9.2. Degenerescența articulară 400
9.3. Elemente de diagnostic în principalele boli reumatismale 401
9.4. Bazele farmacologice ale tratamentului antireumatic 405
9.4.1. Antiinflamatoare și antalgice 408
9.4.2. Corticoizii 412
9.4.3. Sărurile de aur 418
9.4.4. Antipaludicele de sinteză 419
9.4.5. Terapia imunosupresivă 420
9.4.5.1. Principalele mijloace imunodepresive folosite în reumatologie 422
9.4.5.2. Reacțiile adverse ale terapiei imunodepresoare 426
9.4.6. Sinoviortezele 429
9.4.7. Tratamentul chirurgical în reumatologie 430
9.4.8. Balneofizioterapia 431
9.5. Tratamentul principalelor boli reumatismale 432
9.5.1. Reumatismul poliarticular acut 432
9.5.2. Poliartrita reumatoidă 433
9.5.3. Spondilartrita ankilopoietică 436
9.5.4. Sindromul Reiter 437
9.5.5. Poliartrita psoriazică 438
9.5.6. Sindromul Sjögren 438
9.5.7. Artrozele, poliartrozele, discartrozele 438
9.5.8. Guta articulară 439

9.6. Bolile de colagen 439
9.6.1. Lupusul eritematos sistemic 440
9.6.2. Sclerodermia sistemică progresivă 443
9.6.3. Dermatomiozita și polimiozitele 445
9.6.4. Panarterita nodoasă și alte arterite necrozante 446

10. BOLILE SISTEMULUI NERVOS — prof. dr. doc. V. Voiculescu 449

10.1. Accidente cerebrale vasculare 449
10.1.1. Tratamentul general al ictusului cerebrovascular 454
10.1.2. Tratamentul după forma etiologică 456
10.1.2.1. Tratamentul accidentelor cerebrale ischemice 456
10.1.2.2. Tratamentul hemoragiei cerebrale și al hematomului cerebral 458
10.1.2.3. Tratamentul hemoragiei subarahnoidiene 458
10.1.2.4. Tratamentul tromboflebitelor cerebrale 459
10.1.3. Recuperarea bolnavilor cu accidente cerebrale vasculare 459
10.1.4. Tratamentul preventiv al accidentelor cerebrovasculare 460
10.2. Epilepsia 461
10.2.1. Tratamentul crizelor convulsive generalizate 463
10.2.2. Tratamentul epilepsiei minore 465
10.2.3. Tratamentul epilepsiei temporale 466
10.2.4. Tratamentul spasmului în flexie 467
10.2.5. Tratamentul stării de rău epileptic 467
10.2.6. Tratamentul chirurgical al epilepsiei 469
10.3. Sindroamele extrapiramidale .. 469
10.3.1. Tratamentul sindroamelor parkinsoniene 469
10.3.2. Coreea acută 471
10.3.3. Coreea cronică Huntington 472
10.3.4. Distonia de torsiune 472
10.3.5. Torticolisul spasmodic 472
10.3.6. Tremorul esențial 473
10.3.7. Degenerescența hepatolenticulară 473
10.4. Bolile infecțioase ale sistemului nervos 474
10.4.1. Sifilisul nervos 474
10.4.2. Encefalitele virotice 475
10.4.3. Scleroza în plăci 476
10.5. Bolile degenerative ale sistemului nervos 477
10.5.1. Siringomielia 477
10.6. Bolile nervilor periferici 478
10.6.1. Polinevritele 478
10.6.2. Paralizia facială periferică .. 481
10.6.3. Nevralgia trigeminală esențială 482
10.6.4. Nevralgia postzosteriană .. 483
10.6.5. Nevralgia sciatică 483
10.7. Bolile musculare 484
10.7.1. Distrofiile musculare progresive 485
10.7.2. Miotoniile 485
10.7.3. Polimiozitele 486
10.7.4. Paralizia periodică familială 486
10.7.5. Miastenia 487
10.8. Cefaleele 490

11. BOLILE GLANDELOR ENDOCRINE — prof. dr. doc. Marcela Pitiș 495

11.1. Sindroamele neurohipofizare .. 503
11.1.1. Diabetul insipid 504
11.1.2. Sindromul hiperhidropexic 506
11.2. Sindroamele adenohipofizare .. 507
11.2.1. Tumorile hipofizare 509
11.2.2. Insuficiența adenohipofizară 512
11.2.2.1. Insuficiența adenohipofizară în copilărie (nanismul pituitar) 512
11.2.2.2. Insuficiența pituitară a adultului 513
11.2.3. Sindroamele hipofizare hiperfuncționale 516
11.2.3.1. Acromegalia și gigantismul 516
11.2.3.2. Adenoame cu secreție de prolactină 517
11.3. Sindroamele tiroidiene 518
11.3.1. Sindroamele hipotiroidiene 519
11.3.1.1. Mixedemul congenital și hipotiroidismul la copil 520
11.3.1.2. Mixedemul și hipotiroidismul adultului 521
11.3.1.3. Gușa endemică 523
11.3.2. Sindroamele hipertiroidiene 524
11.3.3. Tiroiditele 529
11.3.4. Neoplaziile tiroidiene 531
11.4. Sindroamele paratiroidiene 532
11.4.1. Sindroamele hipoparatiroidiene 533
11.4.1.1. Pseudohipoparatiroidismul 535
11.4.2. Sindroamele hiperparatiroidiene 535
11.5. Sindroamele medulosuprarenale 537
11.6. Sindroamele corticosuprarenale 540
11.6.1. Sindroamele corticosuprarenale hipofuncționale 542
11.6.1.1. Insuficiența corticosuprarenală 542

11.6.2. Sindroamele corticosuprarenale hiperfuncționale 546
11.6.2.1. Sindromul Cushing 546
11.6.2.2. Hiperaldosteronismul 550
11.6.2.3. Sindroamele corticosuprarenale androgene 552
11.7. Patologia gonadică 554
11.7.1. Ovarul 554
11.7.1.1. Tulburări ale funcției ovariene 555
11.7.1.2. Ovarele polichistice 561
11.7.1.3. Tumorile ovariene 561
11.7.2. Testiculul 562
11.7.2.1. Involuția testiculară .. 562
11.7.2.2. Patologia testiculară .. 563

12. INTOXICAȚII ACUTE — prof. dr. doc. **C. Gh. Dimitriu** 564

12.1. Principii de tratament 564
12.1.1. Tratamentul tulburărilor respiratorii 566
12.1.1.1. Respirația artificială 567
12.1.1.2. Oxigenoterapia 568
12.1.1.3. Tratamentul edemului pulmonar toxic 568
12.1.2. Tratamentul tulburărilor cardiovasculare toxice 569
12.1.2.1. Colapsul 569
12.1.2.2. Stările de șoc 570
12.1.2.3. Insuficiența cardiacă congestivă subacută și edemul pulmonar acut de origine toxică 571
12.1.2.4. Tulburările toxice de ritm și conducere 572
12.1.2.5. Stopul cardiac 573
12.1.3. Tratamentul tulburărilor gastrointestinale 574
12.1.3.1. Tratamentul leziunilor buco-faringiene 574
12.1.3.2. Tratamentul leziunilor esofago-gastrice 574
12.1.3.3. Tratamentul diareei și distensiei abdominale .. 575
12.1.3.4. Tratamentul hepatitei acute toxice 575
12.1.4. Tratamentul nefropatiilor toxice 576
12.1.4.1. Tratamentul oligoanuriilor funcționale 576
12.1.4.2. Tratamentul anuriilor toxice 577
12.1.4.3. Tratamentul hepatonefritelor toxice 578
12.1.5. Tratamentul tulburărilor toxice hidroelectrolitice .. 578
12.1.6. Tratamentul comelor toxice 580
12.1.7. Tratamentul tulburărilor hematologice toxice 581
12.1.7.1. Methemoglobinemii toxice 581
12.1.7.2. Pancitopenii toxice 581
12.1.7.3. Citopenii variate 582
12.1.7.4. Anemii hemolitice 582
12.1.7.5. Fibrinoliza și coagulopatiile de consum toxice 582
12.1.8. Tratamentul tulburărilor nervoase și psihice 583
12.1.8.1. Durerea 583
12.1.8.2. Stările comatoase 583
12.1.8.3. Alte tulburări neurologice și psihice 584
12.2. Terapia generală și intensivă a intoxicațiilor acute 585
12.2.1. Probleme de diagnostic 585
12.2.1.1. Modificări clinice caracteristice ale intoxicatului 586
12.2.2. Tratamentul de urgență al intoxicațiilor acute 587
12.2.2.1. Măsurile de prim ajutor 587
12.2.2.2. Tratamentul specific al intoxicațiilor 588
12.3. Principalele intoxicații acute .. 594
12.3.1. Intoxicațiile acute cu deprimante ale sistemului nervos central 594
12.3.1.1. Intoxicația acută cu barbiturice 595
12.3.1.2. Intoxicația acută cu tranchilizante 597
12.3.1.3. Intoxicația acută cu neuroleptice 598
12.3.1.4. Hipnotice nebarbiturice 599
12.3.1.5. Intoxicația acută cu opiacee și derivați sintetici 599
12.3.1.6. Intoxicația acută cu salicilați 600
12.3.2. Intoxicația acută cu substanțe excitante 601
12.3.2.1. Intoxicația acută cu imipramină 601
12.3.2.2. Intoxicația acută cu cofeină, eufilină ș.a. 602
12.3.2.3. Intoxicația acută cu stricnină 602
12.3.3. Intoxicația acută cu pesticide 603
12.3.3.1. Intoxicația acută cu compuși organofosforați (Parathion) 603
12.3.3.2. Intoxicația acută cu compuși organoclorați 604
12.3.3.3. Intoxicația acută cu dinitrofenol și dinitrocrezol 606
12.3.4. Intoxicația acută cu oxid de carbon 607
12.3.5. Intoxicațiile acute cu hidrocarburi (metan, butan, propan) 609
12.3.6. Intoxicația acută cu HIN .. 609
12.3.7. Intoxicația acută cu alcooli, fenoli, glicoli 610

12.3.7.1. Intoxicaţia cu alcool etilic 610
12.3.7.2. Intoxicaţia cu alcool metilic 612
12.3.7.3. Intoxicaţia cu fenoli 613
12.3.7.4. Intoxicaţia cu etilenglicol 614
12.3.8. Intoxicaţia acută cu acizi corosivi 615
12.3.9. Intoxicaţia cu acid fluorhidric şi fluoruri 616
12.3.10. Intoxicaţia cu acid oxalic şi oxalaţi 617
12.3.11. Intoxicaţia cu formol 617
12.3.12. Intoxicaţiile acute cu alcaline corosive 618
12.3.12.1. Intoxicaţia cu hidraţi alcalini 618
12.3.12.2. Intoxicaţia cu amoniac 619
12.3.13. Intoxicaţiile acute cu metale şi derivaţii acestora 619
12.3.13.1. Intoxicaţia cu mercur 619
12.3.13.2. Intoxicaţia cu arsen .. 620
12.3.13.3. Intoxicaţia cu plumb .. 621
12.3.13.4. Intoxicaţia prin inhalare de tetraetil de plumb 621
12.3.13.5. Intoxicaţia cu cadmiu 622
12.3.13.6. Intoxicaţia cu taliu 622
12.3.14. Intoxicaţii acute cu solvenţi organici — solvenţi cloraţi 623
12.3.14.1. Intoxicaţia cu tricloretilen 623
12.3.14.2. Intoxicaţia cu tetraclorură de carbon 623
12.3.14.3. Intoxicaţia cu sulfură de carbon 624
12.3.14.4. Intoxicaţia cu bromură de metil 624
12.3.14.5. Intoxicaţia cu clorură de metil 625
12.3.14.6. Intoxicaţia cu acetonă 625
12.3.14.7. Intoxicaţia cu benzen 625
12.3.15. Intoxicaţiile acute cu substanţe methemoglobinizante (methemoglobinemii toxice) 626
12.3.15.1. Intoxicaţia cu anilină .. 626
12.3.15.2. Intoxicaţia cu nitrobenzen 627
12.3.15.3. Intoxicaţia cu nitriţi .. 627
12.3.15.4. Intoxicaţia cu anilide medicamentoase 628
12.3.16. Intoxicaţia acută cu antibiotice şi sulfamide 628
12.3.17. Intoxicaţia cu digitalice .. 629
12.3.18. Intoxicaţiile acute cu ciuperci 630
12.3.19. Intoxicaţia acută cu parasimpaticolitice şi parasimpaticomimetice 632
12.3.19.1. Intoxicaţia acută prin solanee 632
12.3.19.2. Intoxicaţia cu parasimpaticomimetice (pilocarpină, eserină, prostigmină şi acetilcolina) 633
12.3.20. Intoxicaţiile acute cu acid cianhidric şi cianuri 634
12.3.21. Intoxicaţia acută cu chinină 635
12.3.22. Intoxicaţia acută cu nicotină 635
12.3.23. Intoxicaţia acută cu antalcol 636

PARTEA SPECIALĂ

6. SISTEMUL HEMATOPOIETIC

Conf. dr. ELENA BUTOIANU, dr. ST. NICOARĂ

6.1. ANEMIA FERIPRIVĂ

Anemia feriprivă este tipul de anemie hipocromă, microcitară, în care tulburarea de bază este constituită de scăderea cantității de fier din organism. Ea apare cînd cantitatea de fier, care ajunge la nivelul măduvei osoase, devine insuficientă pentru o eritropoieză normală și are ca urmare o scădere a producției de hemoglobină.

Se folosesc două sisteme de nomenclatură: a) depleție de fier, fără anemie, sau cu anemie și b) deficit de fier prelatent, latent și manifest. Ambele sisteme au la bază stadii comparabile ale deficitului de fier. Termenul de sideropenie are semnificația unui deficit de fier tisular fără anemie.

Anemia feriprivă este manifestarea cea mai frecventă a tulburărilor metabolismului fierului din medicina clinică. Incidența ei este aproximativ 20% la copiii mici, 0—7% la copiii de vîrstă școlară și 15% la femeile adulte. Deficitul de fier apare la 10—15% din femeile adulte, care nu sînt încă anemice.

Baze etio-patogenice. În instalarea deficitului de fier intervin trei grupe de factori etiologici, care privesc: agentul, gazda și mediul. Agentul este reprezentat de absența fierului la nivelul țesuturilor din organism. Factorii, care privesc gazda, pot fi fiziologici (creșterea, menstruația, sarcina, lactația, donarea de sînge) și patologici (pierderile de sînge în diverse afecțiuni). Factorii de mediu includ alimentația (conținutul de fier ingerat) și infestarea cu paraziți. În instalarea deficitului de fier interacțiunea dintre factorii etiologici este mai importantă decît fiecare factor luat în parte (de exemplu: alimentație deficitară în fier, asociată cu paraziți intestinali).

Modificările fiziologice și biochimice, care apar în deficitul de fier, se produc de obicei într-o secvență ordonată și previzibilă (tabelul 6.I). În unele cazuri această secvență nu este respectată. De exemplu, dacă pierderea de fier este rapidă, fierul din compartimentele serice și eritrocitare poate fi scăzut în timp ce rezervele tisulare de fier sînt încă prezente.

Tabelul 6.1

Secvenţa modificărilor în deficitul de fier

1. Depleţia fierului medular (hemosiderină şi feritină)
2. Creşterea capacităţii serului de a lega fierul la aproximativ 350 μg/100 ml.
3. Scăderea concentraţiei fierului seric sub 50 μg/100 ml şi scăderea coeficientului de saturare a transferinei sub 15%.
4. Anemie moderată (10—12 g/100 ml) normocromă şi normocitară.
5. Anemie severă, hipocromă şi microcitară.

Baze clinice. Debutul anemiei feriprive este insidios. Simptomele sînt legate fie de anemie, fie de boala de bază. Severitatea lor variază în raport cu gradul anemiei şi cu gravitatea bolii de bază. Multe din semnele şi simptomele anemiei feriprive nu sînt specifice. Glosita se întîlneşte la circa 40% din bolnavi şi este mai frecventă peste vîrsta de 40 ani şi la cei cu o alimentaţie deficitară. În multe cazuri se constată absenţa completă sau aproape completă a papilelor filiforme linguale. Stomatita angulară se întîlneşte la 14% din bolnavi şi este mai frecventă la cei cu dentiţie deficitară. Coilonichia are o frecvenţă de 18%. Paloarea, dispneea şi tahicardia apar la toţi bolnavii cu anemie marcată. În cazurile cu anemie severă pot să apară, în special la bătrîni, crize de angor şi insuficienţă cardiacă cu edeme. Deficitul de fier, chiar în absenţa anemiei, poate produce oboseală cronică şi iritabilitate (sindromul „gospodinei obosite").

Baze farmacologice. În anemia prin deficit de fier tratamentul este specific, cu preparate de fier. Acestea se pot administra oral sau parenteral. Preparate de fier orale sînt:

— glutamatul feros: Glubifer, drajeuri conţinînd 100 mg glutamat feros şi 21—22 mg fier; doza zilnică este de 4 drajeuri pentru adulţi, 1—2 drajeuri pentru copii;

— gluconatul feros: Ferronicum, drajeuri pentru adulţi conţinînd 200 mg gluconat feros şi 22 mg fier; doza zilnică este de 6 drajeuri; drajeuri pentru copii conţinînd 50 mg gluconat feros şi 5,5 mg fier, doza zilnică fiind 6 drajeuri; sirop pentru copii conţinînd 400 mg/15 ml şi 45 mg fier/15 ml; doza zilnică este de 3 linguriţe; Neoanemovit (sirop), conţine 3 g gluconat feros la 100 ml, doza zilnică 1—3 linguriţe;

— fumaratul feros: Feronat (sirop) conţinînd fumarat feros 3% (1 linguriţă de 5 ml conţine 150 mg fumarat feros şi 50 mg fier), doza zilnică: la sugari şi copii sub 2 ani 1 linguriţă, copii mai mari 2 linguriţe, adulţi 6 linguriţe).

Diversele preparate de fier oral: glutamatul feros, gluconatul feros şi fumaratul feros au o absorbţie similară cu a sulfatului feros. Doza optimă pe zi este de 120—150 mg fier. Doza zilnică se administrează în trei prize. Efectele secundare ale fierului oral sînt dependente de doză. La doza de 100 mg/zi nu apare efecte secundare. La doza optimă (150—200 mg/zi) aproape toate preparatele produc efecte secundare gastro-intestinale (dureri epigastrice, greaţă, diaree sau constipaţie). Administrarea medicamentului odată cu alimentele reduce efectele secundare şi este indicată în special la bolnavii cu deficit marcat, care au o aviditate crescută pentru fier. Asocierea acidului ascorbic creşte semnificativ absorbţia fierului, dar şi efectele secundare. Acidul succinic este singura substanţă care creşte absorbţia fierului fără creşterea concomitentă a efectelor secundare. Preparatele cu absorbţie lentă (Feospan, Ferrogradumet, Slow Fe etc.) au un efect terapeutic egal cu al preparatelor obişnuite şi au aceleaşi efecte secundare. Preparatele de fier injectabile sînt:

— fierul dextran: Fier polimaltozat, Ferrum Haussmann, Astrafer, Imferon; poate fi folosit pentru administrare intramusculară sau intravenoasă în funcţie de concentraţie; fiolele de 2 ml, care conţin 100 mg fier dextran, se administrează strict intramuscular, 1 ml (50 mg) în prima zi, apoi 2 ml (100 mg) zilnic, sau la două zile; reacţii adverse: pigmentare la locul injecţiei, febră, limfadenită, greaţă şi vărsături, dureri articulare şi uneori reacţii alergice severe; fiolele de 5 ml, care conţin 100 mg fier dextran, se pot administra în injecţii strict intravenoase, lent (1 ml/minut), 1/2 fiolă în prima zi, 1 fiolă a doua zi, 2 fiole a treia zi şi ulterior 2 fiole de două ori pe săptămînă; reacţii adverse: greaţă şi vărsături, colici abdominale, diaree, cefalee, rareori reacţii anafilactice severe;

— fierul sorbitol citrat (Jectofer), fiole de 2 ml conţinînd 100 mg fier, se administrează strict intramuscular, maximum 100 mg/zi; reacţii adverse: greaţă, vărsături, astenie, gust metalic, exacerbarea infecţiilor urinare.

Tratament. Înainte de a se începe tratamentul specific cu fier, trebuie să se facă investigaţii pentru stabilirea cauzei care a produs deficitul de fier. Dacă este posibil, se vor lua măsuri pentru înlăturarea cauzei, concomitent cu corectarea deficitului de fier. Administrarea orală a fierului este metoda de elecţie. Răspunsul măduvei osoase este dependent direct de aportul de fier. Bolnavii cu deficit de fier, care nu mai au fier de rezervă în macrofage, au nevoie de o absorbţie de 40—60 mg fier pe zi, pentru a se obţine o creştere a eritropoiezei de aproximativ 3 ori faţă de normal. La 7—12 zile de la începutul tratamentului apare criza reticulocitară. Creşterea Hb după tratament oral cu fier este previzibilă şi este apreciată la 0,1—0,2 g/100 ml pe zi. După ce Hb a ajuns la valori normale, tratamentul cu fier trebuie continuat cîteva luni pentru refacerea rezervelor de fier. La bolnavii la care cauza anemiei nu poate fi corectată (exemplu: telangiectazia hemoragică ereditară, hernia hiatală etc.), fierul oral trebuie administrat aproape continuu. Aceşti pacienţi urmează să fie controlaţi periodic, întrucît fac frecvent recăderi.

Tratamentul profilactic cu fier oral este indicat în următoarele stări: a) la gravide, b) la copii născuţi prematur, sau prin operaţie cezariană, care au rezerve scăzute de fier şi c) la donatorii de sînge. Dozele profilactice sînt mai mici (60—100 mg fier/zi) decît cele curative. Asocierea acidului folic se recomandă la femeile cu sarcină. Există preparate combinate de fier şi de acid folic (Fefol). Ele au o cantitate de acid folic mică (300—500 mg pe tabletă) şi sînt în general inofensive. Totuşi sînt contraindicate la subiecţi peste 40 de ani, întrucît pot precipita neuropatia în formele de anemie pernicioasă latentă.

Repetăm că fierul oral este metoda de elecţie în tratamentul anemiei feriprive. Dar, există şi unele indicaţii specifice pentru tratamentul cu fier parenteral. Aceste indicaţii sînt: a) malabsorbţia de fier din sindromul coeliac (indicaţie absolută); b) unii bolnavi cu deficit de fier post-gastrectomie, care au o absorbţie deficitară a fierului administrat *per os* din cauza tranzitului rapid; c) unii bolnavi care refuză fierul oral sau au o intoleranţă pentru preparatele orale de fier; d) bolnavii cu afecţiuni gastro-intestinale (colita ulceroasă sau boala Crohn), care pot fi agravate de efectele secundare ale fierului oral; e) bolnavii cu pierderi excesive de sînge (telangiectazie hemoragică, hernie hiatală, fibrom uterin etc.), la care absorbția fierului oral poate fi insuficientă pentru a compensa pierderile; f) bolnavi sau gravide greu de urmărit pe perioade lungi de timp.

După administrarea intramusculară a fierului dextran, acesta trece lent de la locul injecției prin limfatice în macrofage şi ulterior, în eritroblaştii din măduva osoasă. Concentrația fierului seric creşte în primele 14 zile, apoi revine la normal. Criza reticulocitară apare la 8—10 zile de la începerea tratamentului. După 30 zile se găseşte în eritrocite 30—50% din cantitatea de fier administrată. Nu s-a observat o excreție urinară de fier. Un dezavantaj major al fierului dextran este pigmentarea la locul injecției, care poate să apară chiar după respectarea unei tehnici riguroase de administrare şi poate persista pînă la 2 ani. Celelalte reacții adverse sînt mai frecvente la femeile gravide şi în special la pacienții cu anemie dimorfă sau cu preeclampsie.

Cantitatea totală de fier care trebuie administrată poate fi calculată după formula:

$$\text{mg fier} = \frac{\text{deficitul în Hb(g/100 ml)}}{100} \times \text{volumul sanguin (în ml)} \times 3{,}4^{*}$$

La doza calculată astfel se adaugă 500 mg pentru refacerea rezervelor de fier

Spre deosebire de fierul dextran, fierul sorbitol citrat, administrat intramuscular, difuzează rapid de la locul injecției şi nu produce decît rareori pigmentare locală. El trece în capilare şi limfatice, atinge nivelul maxim în ser după 2 ore şi cea mai mare parte trece direct în eritroblaştii din măduva osoasă. Aproximativ 30% din doza injectată este excretată în urină. Preparatul este contraindicat la bolnavii cu infecții urinare. La calculul dozei totale trebuie să se facă o corecție pentru pierderea urinară.

Perfuzia unei doze totale de fier a fost acceptată în special, în practica obstetricală, cînd deficitul de fier este descoperit în ultima perioadă a sarcinii. Se administrează 1 000 mg fier dextran în 500 ml ser fiziologic. Este extrem de important ca în primele 10 minute perfuzia să fie foarte lentă (10 picături pe minut) pentru a se testa toleranța pacientei. Reacțiile secundare sînt rare, dar pot fi foarte grave, de tip anafilactoid. De aceea, trebuie să existe la îndemînă toate măsurile de reanimare.

Avînd în vedere faptul că administrarea parenterală (intramusculară sau intravenoasă) a fierului poate produce reacții anafilactice fatale, indicația pentru un astfel de tratament trebuie făcută numai în cazuri speciale.

Intoxicația acută cu fier (ingerarea accidentală a unor cantități mari) produce gastroenterită hemoragică, şoc şi comă. Tratamentul trebuie aplicat imediat şi constă din: spălături gastrice cu soluții de bicarbonat de sodiu 1% (pentru neutralizarea conținutului gastric şi reducerea solubilității fierului); instilații stomacale cu 5 g desferioxamină (pentru chelarea fierului rămas); administrarea intramusculară de desferioxamină (1 g la copii, 2 g la adulți). În absența simptomelor, severitatea intoxicației cu fier poate fi apreciată după concentrația fierului seric și aspectul urinii. O cantitate de 500 µg/100 ml fier seric sau o urină de culoare roșie indică o intoxicație severă. În astfel de situații desferrioxamina trebuie administrată în perfuzie lentă în doză de 80 µg/kg/24 ore. Tratamentul trebuie continuat pînă ce urina se decolorează sau fierul scade sub 200 µg/100 ml.

---

* 3,4 — factor de conversie al Hb în grame, în mg de fier.

6.2. ANEMIA MEGALOBLASTICĂ

Anemia megaloblastică este manifestarea hematologică a unei tulburări în sinteza acizilor nucleici (ADN) produsă de factori multipli. Deoarece sinteza acizilor nucleici este condiția de bază a multiplicării și diferențierii tuturor celulelor, această tulburare produce o boală celulară generală. Manifestările ei sînt mai evidente la nivelul celulelor cu un ritm rapid de diviziune (țesut sanguin și mucoasă digestivă). Hematologic, această afecțiune se caracterizează prin anemie normocromă cu macrocite ovalocitare și microcite de formă neregulată, leucopenie cu neutrofile mari și hipersegmentate, trombopenie cu macro- și megalotrombocite și măduvă megaloblastică.

Baze etio-patogenice. Anemia megalobastică poate fi datorită: 1) lipsei vitaminei B_{12}, 2) lipsei de folați, 3) unor medicamente (rar), sau 4) unor erori înnăscute de metabolism (tabelul 6.II). Mai mult de 95% din anemiile megaloblastice sînt rezultatul unui deficit de vitamină B_{12} sau folați. Deși funcțiile metabolice ale vitaminei B_{12} și acidului folic sînt strîns legate, ele diferă; de exemplu, vitamina B_{12} este necesară menținerii integrității țesutului nervos, în timp ce acidul folic nu are acest rol. Totuși, aspectul hematologic al deficiențelor respective este identic. Ca atare, etiologia unei anemii macrocitare cu măduvă megaloblastică nu poate fi determinată numai pe baza unor criterii hematologice. În ambele situații, deficitul poate să rezulte dintr-o ingestie, absorbție, sau utilizare inadecvată și/sau creșterea necesităților, excreției sau distrugerii (tabelul 6.II). Anemia pernicioasă (boala Addison-Biermer) nu este sinonimă cu anemia megaloblastică. Ea este o formă de anemie megaloblastică datorită lipsei de factor intrinsec gastric care este necesar pentru resorbția vitaminei B_{12} la nivelul ileonului.

Baze clinice. Tabloul clinic al anemiei megaloblastice cuprinde simptome legate de anemie (paloare a tegumentelor și mucoaselor, vertij, astenie), simptome de decompensare cardiovasculară, tulburări digestive (anorexie, limbă depapilată, diaree), tulburări nervoase (sindrom pseudotabetic sau extrapiramidal, sau polinevritic), hiperpigmentare cutanată.

Istoricul și examenul clinic pot sugera care din cele două vitamine (vitamina B_{12} sau acidul folic) sînt deficitare. Deficitul de vitamina B_{12} este mai probabil după gastrectomie, la bolnavii cu enterită regională sau la cei care au suferit intervenții chirurgicale pe intestine. Deficitul de folați este mai probabil la gravide, alcoolici, bolnavi cu anemie hemolitică cronică sau la cei care fac tratamente cu anticonvulsivante sau antineoplazice. O treime din bolnavii cu anemie Biermer au un istoric familial. Deficitul de vitamina B_{12}, dar nu și cel de folați, poate produce o tulburare în sinteza mielinei și manifestări neurologice variate. Merită de menționat faptul că acestea pot fi prezente chiar în absența anemiei.

Tabelul 6.11

Cauzele principale ale anemiei megaloblastice

I. *Deficitul de vitamină B_{12}*
  1. Deficit nutrițional (vegetarieni, alcoolism cronic)
  2. Atrofie gastrică (anemia Addison-Biermer)
  3. Gastrectomie
  4. Secreție de factor intrinsec anormal
  5. Anomalii anatomice ale intestinului subțire (floră intestinală anormală)
  6. Malabsorbție (sprue tropical, rareori enteropatie glutenică)
  7. Rezecție de ileon
  8. Malabsorbție congenitală de vitamină B_{12} cu proteinurie (sindromul Imerslund-Grăsbeck)
  9. Botriocefaloză

II. *Deficitul de folați*
  1. Deficit nutrițional
  2. Malabsorbție (enteropatie glutenică, sprue tropical, congenitală)
  3. Necesități crescute (sarcină, anemie hemolitică, mielofibroză, tumori cu creștere rapidă, dializă cronică)
  4. Alcoolism
  5. Scorbut
  6. Medicamente (anticonvulsivante, barbiturice)

III. *Medicamente*
  1. Antagoniști ai folaților (ex.: methotrexat, trimethoprim)
  2. Alți antimetaboliți (ex.: citozin arabinozida, 6-mercaptopurina)
  3. Etanol

IV. *Erori înnăscute de metabolism (rare)*
  1. Sindromul Lesch-Nyhan
  2. Aciduria orotică
  3. Deficit de transcobalamină II, etc.

V. *Anemia megaloblastică dobîndită, refractară*
  1. Eritroleucemie (unele cazuri)
  2. Anemie sideroblastică

Baze farmacologice. Tratamentul este specific în raport cu vitamina deficitară și cu factorul etiologic.

Vitamina B_{12} se găsește în comerț sub două forme: ciancobalamina (vitamina B_{12}, fiole a 50 µg și 1 000 µg) și hidroxicobalamina. Ele diferă prin viteza de absorbție de la locul de injecție, dispersia în organism și ritmul de eliminare. Hidroxicobalamina este reținută în organism mai eficient decît ciancobalamina. Dar, în practică, răspunsurile la doze adecvate sînt identice. În anemia Biermer administrarea orală a vitaminei B_{12} (± factor intrinsec) este contraindicată din două motive: a) absorbția intestinală este foarte mică (circa 1%, adică 5 µg din 500 µg), ceea ce corespunde cu necesitățile zilnice dar nu permite refacerea rezervelor și unii bolnavi pot face recăderi în timpul tratamentului; b) amestecul de vitamină B_{12}+ factor intrinsec are o absorbție diminuată la bolnavii cu anticorpi anti-factor intrinsec din ser și/sau suc gastric. În plus, factorul intrinsec, care este de origine animală (porc), poate produce heteroanticorpi. Fac excepție bolnavii cu deficit nutrițional de vitamină B_{12} și rarii bolnavi care fac reacții la vitamina B_{12} administrată parenteral. Ca atare, la majoritatea bolnavilor tratamentul se face prin injecţii i.m. Se începe cu 100 µg pe zi în prima săptămînă, apoi 100 µg de 3 ori pe săptămînă pînă la revenirea la normal a valorilor hematologice. Se continuă cu aceeaşi doză la interval de 2 săptămîni o perioadă de 6 luni. Terapia de întreţinere se face cu 100 µg pe lună şi se continuă tot restul vieţii. În cazul unei neuropatii este necesar un tratament mai intens perioade lungi de timp (de exemplu: 100 µg de 2 ori pe săptămînă timp de 1 an, apoi 100 µg la 2 săptămîni). Recent, se consideră că rezervele de vitamină B_{12} trebuie refăcute chiar din fazele iniţiale ale terapiei. Pentru aceasta se recomandă serii de 6 injecţii de 1 000 µg pe zi, în cursul primelor săptămîni. Din această doză se reţine cel puţin 1/2. Ca atare, o serie de 6 injecţii poate să furnizeze 3 mg de vitamină B_{12}. Terapia de întreţinere se face cu 1 000 µg la 2—3 luni sau cu serii de 6 injecţii a 1 000 µg într-o perioadă de 2 săptămîni pe an.

În anemiile megaloblastice prin deficit de acid folic se face tratament specific cu acid folic. Calea de administrare este cea orală, cu tablete care conţin 5 mg acid folic. Doza de 5 mg depăşeşte de 100 de ori necesităţile fiziologice şi nu există justificare pentru a se da doze mai mari. În cazurile cu tulburări severe de absorbţie şi în cele în care calea orală a fost ineficace se recurge la injecţii i.m. de folinat de calciu (fiole de 5 mg şi de 50 mg).

În deficitul de utilizare din cursul tratamentului cu antifolice (Methotrexat), în caz de supradozare se recomandă acid folinic (Leucovorin) în doze de 30 mg i.m. în primele ore.

Tratamentul. Obiectivele tratamentului sînt corectarea anemiei, dispariţia tulburărilor clinice şi menţinerea permanentă a unui tablou clinic şi hematologic normal.

În timpul primelor 48—72 ore de tratament cu vitamina B_{12} bolnavul are o ameliorare subiectivă, care se manifestă prin creşterea apetitului şi îmbunătăţirea stării generale. Răspunsul reticulocitar maxim (criza reticulocitară) este atins între a 5-a şi a 9-a zi. În timpul celei de a 2-a—3-a săptămîni de tratament răspunsul reticulocitar scade, iar Hb, Ht şi numărul de eritrocite încep să crească rapid. În 5—8 săptămîni valorile sanguine revin la normal pe toate seriile celulare. Concomitent, toate semnele fizice şi de laborator dispar, cu excepţia aclorhidriei şi atrofiei gastrice, care rămîn permanente. La unii bolnavi tratamentul cu Prednison poate produce regenerarea mucoasei gastrice şi revenirea la normal a secreţiei de HCl şi de factor intrinsec, indiferent de prezenţa sau absenţa anticorpilor serici. Refacerea neurologică poate să fie incompletă din cauza capacităţii reduse de regenerare a ţesutului nervos. Ameliorarea neurologică este mult mai marcată în timpul primelor 6 luni de tratament. Dacă neuropatia persistă peste 1 an de la începutul tratamentului, ea poate fi considerată ireversibilă. Bolnavii, care răspund în alt mod, necesită o nouă investigaţie, care poate să stabilească fie un diagnostic eronat, fie o tulburare supraadăugată (infecţie, deficit de Fe, boală de ficat). După 3—4 săptămîni de tratament cu vitamina B_{12} poate să apară o oprire a ameliorării, care se datoreşte, de cele mai multe ori, apariţiei unui deficit de Fe (aşa numita „hipocromie trecătoare de vindecare“), aceasta impune administrarea de fier, p.o.

Transfuziile de eritrocite sînt necesare la bolnavii în vîrstă, cu valori ale Hb sub 4 g/100 ml. Se va administra numai cantitatea necesară (circa 500 ml) pentru depăşirea fazei critice. Pentru a se preveni supraîncărcarea circulatorie perfuzia se va face în ritm lent şi se vor asocia diuretice.

Infecţiile urinare şi pulmonare sînt frecvente la bolnavii cu anemie Biermer netratată. Cotrimoxazolul (Septrin, Biseptol) este contraindicat în aceste situaţii, întrucît poate produce pancitopenie.

Un procent de 6—8 din bolnavii cu anemie Biermer pot să facă un carcinom gastric. De aceea se recomandă urmărirea atentă a tulburărilor digestive, a curbei ponderale şi examene radiologice gastrice periodice. În anemia Biermer tratamentul trebuie continuat toată viaţa, întrucît recăderile apar după cîteva luni, sau 2—3 ani. Aceste recăderi pot fi însoţite de instalarea sindromului neuroanemic, care regresează lent şi incomplet. După gastrectomia totală poate apare după cîţiva ani o anemie de tip biermerian şi de aceea se recomandă vitamina B_{12} asociată cu fier parenteral, în scop profilactic. Un tratament asemănător se aplică şi la bolnavii cu gastrectomie parţială, care au o absorbţie deficitară şi un nivel seric redus de vitamină B_{12}.

La bolnavii cu deficit de acid folic şi sindrom de malabsorbţie este necesar să se asocieze un tratament pentru tulburările secundare (carenţele de proteine, electroliţi, Fe, alte vitamine, infecţii etc.). În cazul megaloblastozei induse de anticonvulsivante, administrarea concomitentă a acidului folic permite continuarea terapiei cu medicamentul respectiv. În prezent, se recomandă folosirea profilactică a acidului folic în sarcină, la prematuri, bolnavii cu anemie hemolitică cronică (talasemie, siclemie etc.) şi în mielofibroza cronică. Folosirea prelungită de acid folic poate să precipite neuropatia la bolnavii cu deficit subclinic de vitamină B_{12}. Ca atare, nu se va da acid folic pe termen lung pînă cînd nu se va controla absorbţia de vitamină B_{12}.

Statistic, s-a constatat că majoritatea anemiilor sînt tratate cu vitamină B_{12} deşi, în realitate, deficitul de vitamină B_{12} este rar întîlnit în ţara noastră.

În anemia Biermer se mai folosesc încă extractele de ficat (Rovitrat, Neohepar). Aceste preparate sînt active numai prin conţinutul lor în vitamină B_{12} şi nu oferă alte avantaje. În plus, ele prezintă riscul recăderilor şi al unor reacţii alergice, care pot fi uneori severe, aşa încît ele nu mai sînt indicate în prezent.

6.3. SFEROCITOZA EREDITARĂ

Sferocitoza ereditară (SE), icterul hemolitic congenital, sau boala Minkowski-Chauffard este o anemie hemolitică cronică, care are la bază un defect în structura membranei eritrocitare. Acest defect este responsabil de apariţia sferocitozei, rigidităţii, sechestrării şi distrugerii premature a eritrocitelor în splină. Afecţiunea este transmisă genetic ca un caracter autosomal dominant. Boala afectează în mod egal ambele sexe şi are o incidenţă de 200—300 cazuri la 1 000 000 locuitori.

Baze etio-patogenice. Gena mutantă determină o anomalie în structura proteică a membranei eritrocitare. Aceasta are drept consecinţă o creştere a permeabilităţii membranei pentru ionii de sodiu. Acumularea intraeritrocitară a sodiului şi a apei nu pare deosebit de importantă pentru procesul hemolitic. De cea mai mare importanţă este rigiditatea, lipsa de plasticitate a sferocitelor, care face dificilă trecerea lor prin spaţiile strîmte dintre celulele endoteliale ale sinusurilor splinei. Fragilitatea osmotică a eritrocitelor şi autohemoliza in vitro, la 37°, creşte pe măsură ce se accentuează sfericizarea şi rigiditatea.

În fig. 6.1 se prezintă un concept al mecanismului patogenic în SE.

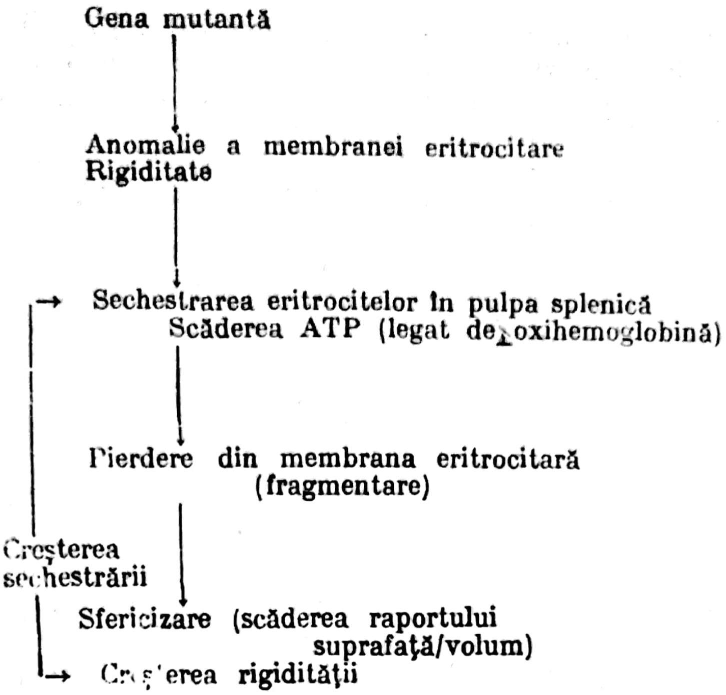

Gena mutantă
Anomalie a membranei eritrocitare
Rigiditate
Sechestrarea eritrocitelor în pulpa splenică
Scăderea ATP (legat de oxihemoglobină)
Pierdere din membrana eritrocitară
(fragmentare)
Creşterea
sechestrării
Sfericizare (scăderea raportului
suprafaţă/volum)
Creşterea rigidităţii

Fig. 6.1. — Concept asupra mecanismului patogenic în sferocitoza ereditară

Cînd producţia eritrocitară medulară (crescută de 6—8 ori) nu mai poate compensa hemoliza apare anemia.

Baze clinice. Vîrsta la care se pune diagnosticul de SE (de la prima zi de viaţă pînă la 90 de ani) depinde de severitatea procesului hemolitic; formele cele mai severe ale bolii sînt diagnosticate cel mai precoce. Ca atare, copiii au o simptomatologie mai evidentă decît adulţii. Icterul neonatal poate fi sever (bilirubină >5 mg/ml), cu pericol de icter nuclear şi necesitate de exsanguinotransfuzie. Cei mai mulţi bolnavi prezintă o anemie moderată ($Ht>25\%$), subicter şi splenomegalie. Evoluţia cronică a anemiei hemolitice poate fi întreruptă de crize acute de deglobulizare, declanşate, deobicei, de o infecţie. Aceste crize se caracterizează prin agravarea bruscă a anemiei, febră, cefalee, dureri abdominale, toracice şi/sau ale extremităţilor. Ele se pot asocia cu eritroblastopenie medulară. Agravarea anemiei cu scăderea numărului de reticulocite şi trombocite se poate datora şi unei insuficienţe medulare, produsă de deficitul de folaţi. Între episoadele acute, simptomele şi semnele pot fi atît de uşoare încît trec neobservate. Anomaliile scheletului (craniu în turn, boltă ogivală) şi ulcerele gambiere apar rareori în formele uşoare.

Cea mai frecventă complicaţie (80—90% din cazuri) este litiaza biliară. Hemocromatoza, rezultată probabil din creşterea absorbţiei fierului, a fost descrisă la bolnavii nesplenectomizaţi, sau care au fost splenectomizaţi tardiv.

Tratament. Splenectomia reprezintă tratamentul de elecţie al SE şi este indicată la toţi bolnavii care prezintă anemie, sau care au avut o criză de hemoliză acută sau hipoplazie medulară.

Se recomandă temporizarea intervenţiei chirurgicale, dacă este posibil, pînă după vîrsta de 4—5 ani, pentru a se evita riscul infecţiilor fulminante. Splenectomia precoce (5—10 ani) previne apariţia tulburărilor de creştere, a litiazei biliare, a hemocromatozei şi a celorlalte complicaţii. Ea este urmată de vindecare clinică în 100% din cazuri. Anemia se corectează, reticulocitele şi concentraţia bilirubinei în plasmă scad pînă la valori normale, deşi persistă anomalia genetică şi microsferocitoza.

Exsanguinotransfuzia este indicată dacă la nou-născut apare o hemoliză severă, cu hiperbilirubinemie şi risc de icter nuclear. Transfuzia de eritrocite este necesară în perioadele cu crize de hemoliză acută sau hipoplazie medulară, care pun în pericol viaţa bolnavului.

Deficitul de folaţi se tratează cu acid folic 1—5 mg/zi, dar este preferabil să se facă tratament preventiv cu doze mici (1—2 mg/zi) administrate periodic (10 zile pe lună).

Alte tratamente (fier, vitamina B_{12}, vitamina B_6, cobalt, testosteron) sînt inutile la bolnavii cu SE necomplicată. Fierul este în mod special contraindicat, deoarece poate agrava sau precipita hemosideroza.

Litiaza biliară poate fi prevenită prin splenectomie precoce şi drenaj biliar. Apariţia colicilor veziculare şi/sau a icterului colostatic este o indicaţie pentru colecistectomie. Dacă bolnavul cu litiază biliară nu a fost splenectomizat se pot face splenectomia şi colecistectomia în acelaşi timp operator.

La adulţi apariţia hipertrombocitozei (Tr. > 1 000 000/mmc) postsplenectomie prezintă riscul tromboemboliilor şi este o indicaţie pentru tratamentul preventiv cu antiagregante trombocitare (Aspirină 1 tabletă pe zi, Persantin 3—6 tablete/zi) şi anticoagulante (Heparină, Trombostop).

6.4. TALASEMIILE

Talasemiile constituie un grup heterogen de boli ereditare, a căror tulburare de bază este blocarea parţială sau totală a sintezei uneia din catenele polipeptidice ale globinei avînd ca rezultat scăderea producţiei de Hb normală. Clinic şi hematologic, talasemiile se manifestă sub forma unor anemii hipocrome, microcitare, hemolitice, cu celule în ţintă, eritropoieză ineficientă şi splenomegalie. În contrast cu hipocromia, rezervele de fier ale organismului sînt crescute.

Baze etio-patogenice. Blocarea parţială sau totală a sintezei unei catene polipeptidice a globinei, probabil datorită unui „ARN mesager defect“, duce la un dezechilibru al catenelor polipeptidice, precipitarea intracelulară a catenelor în exces, formarea de lanţuri relativ instabile şi în final, la lezarea şi distrugerea eritrocitelor. Anomaliile primare ale globinei au ca rezultat şi tulburări secundare la nivelul hemului.

În funcţie de catena polipeptidică (β, α, δ sau γ), a cărei sinteză este deficitară, talasemiile se clasifică în β-talasemie şi α-talasemie (sindroame majore), δ-talasemie şi γ-talasemie (sindroame minore).

Modul de transmitere genetică este autosomal, codominant.

Baze clinice. Tabloul clinic şi hematologic depinde de doza de genă mutantă. O singură doză de genă mutantă (starea heterozigotă) se manifestă clinic sub forma unei boli uşoare, cu durata de viaţă normală (talasemia minoră sau tara talasemică). O doză dublă de genă mutantă (starea homozigotă) provoacă o anemie severă, cu supravieţuire redusă (talasemia majoră sau boala Cooley). Între talasemia minoră şi majoră există numeroase forme intermediare (talasemia intermedia), care cuprind homozigoţii cu semne clinice şi hematologice moderate, sau heterozigoţii cu manifestări severe. S-a descris şi o formă benignă, particulară (talasemia minimă).

Forma homozigotă a β-talasemiei corespunde cu tabloul clinic al anemiei Cooley sau al talasemiei majore. Boala se manifestă după primele 3—4 luni de viaţă sub forma unei anemii hemolitice severe, progresive, care se termină cu exitus în prima sau a doua decadă de viaţă. Anemia este însoţită de splenomegalie marcată şi ulceraţii cronice ale gambelor.

Forma heterozigotă a β-talasemiei este frecvent întîlnită la adult. Aspectul clinic şi hematologic este variabil, de la forma asimptomatică pînă la forma cu anemie hemolitică moderată. Splina poate fi în limite normale sau uşor palpabilă.

Baze farmacologice şi tratament. Transfuziile de sînge

Înaintea administrării primei tansfuzii de sînge trebuie să se cerceteze genotipul complet al eritrocitelor. Se urmăreşte identificarea incompatibilităţilor în grupele sanguine minore care pot duce, ulterior, la izoimunizare. Se recomandă utilizarea de masă eritrocitară (ME) proaspătă, în primele 5 zile de la recoltare. Pentru stabilirea cantităţii de ME necesară se poate calcula creşterea previzibilă: $\text{g Hb}/100 = \frac{\text{ml ME/kg}}{3}$. O transfuzie de 15 ml ME/kg creşte, de obicei, Hb pacientului cu circa 5 g Hb/100 ml. Se contraindică administrarea unei cantităţi mai mari de 15 mg/kg în 24 ore. La bolnavii politransfuzaţi pot să apară reacţii febrile, datorită dezvoltării leuco-aglutininelor. De aceea, este indicat ca separarea eritrocitelor de plasmă să se facă prin centrifugare şi spălare. Dacă reacţiile febrile persistă, severitatea lor poate fi redusă prin administrare prealabilă de Aspirină (500 mg) şi Hidrocortizon (25—50 mg).

Desferioxamina (Desferal) este o sideramină obţinută din *Streptomyces pilosus*, care are acţiune chelatoare, în special asupra fierului acumulat în ţesuturile parenchimatoase. Doza este de 10—20 mg/kg (circa 1 g), i.m. zilnic. Asocierea cu acid ascorbic 200—500 mg, per os, dublează excreţia urinară a fierului. Dintre efectele adverse tardive se menţionează cataracta.

Tratament.

I. *Talasemia majoră. Terapia transfuzională.* Cazurile de talasemie majoră netratate mor în primii 5 ani de viaţă. În trecut tratamentul se făcea cu transfuzii de masă eritrocitară la interval de 5—10 săptămîni. În intervalele dintre transfuzii nivelul Hb scădea pînă la 5 g/100 ml, sau chiar mai jos. Ca atare, cea mai mare parte din timp copiii prezentau simptome clinice. Din cauză că eritropoieza nu era inhibată, în teritoriile medulare şi extramedulare ale hematopoiezei apărea o hipertrofie a ţesutului eritroid, ca răspuns la hemoliză şi anemie. Hipertrofia medulară producea modificări osoase severe şi progresive (facies Cooley). Splenomegalia marcată produsă de hematopoieza extramedulară impunea frecvent splenectomia la copiii mici. Transfuziile numeroase produceau o supraîncărcare masivă cu fier a organismului, cu disfuncţii a numeroase organe şi ţesuturi cu anomalii endocrine, întîrziere în creştere, diabet zaharat şi insuficienţă cardiacă. Fiecare 500 ml de sînge transfuzat produce depozitarea tisulară a circa 250 mg de fier, care nu poate fi eliminat prin mecanismele fiziologice normale. Pericolul hemosiderozei posttransfuzionale impunea rărirea ritmului de transfuzie. Cu acest regim de tratament s-au obţinut supravieţuiri pînă la adolescenţă (15—20 ani).

De aproximativ o decadă s-a introdus un nou program de transfuzie pentru tratamentul talasemiei majore. Acest program are ca scop menţinerea Hb la valori între 9—10 g (v. Baze farmacologice). Rezultatele programului de „hipertransfuzie" au fost dezvoltarea normală a copiilor, diminuarea volumului ficatului, splinei şi cordului, oprirea modificărilor osteoporotice în oasele lungi şi modificărilor faciesului, inhibiţia eritropoiezei, reducerea nivelurilor de HbF şi o activitate normală, apropiată vîrstei. Ameliorarea anemiei prin hipertransfuzie se asociază cu o reducere semnificativă a absorbţiei gastrointestinale a fierului, care compensează întrucîtva încărcarea cu fier produsă de transfuzii. În rezumat, hipertransfuzia s-a dovedit superioară clinic vechilor scheme de tratament. Ea a fost adoptată ca o metodă standard în cele mai multe centre.

Terapia chelatoare a fierului. Excreţia de fier, zilnică, de aproximativ 15 mg de fier poate compensa aportul de fier rezultat din terapia transfuzională (circa 500 ml de ME la 4—6 săptămîni la copiii mari şi adulţi). Terapia cu agenţi chelatori ai fierului, pe perioade lungi de timp, reduce acumularea hepatică de fier, întîrzie fibroza hepatică, scade volumul cardiac şi ameliorează funcţiile cardiace.

Splenectomia. Splenectomia devine necesară la cei mai mulţi bolnavi cu talasemie majoră, datorită fenomenelor compresive produse de splenomegalie, trombocitopeniei şi/sau leucopeniei hipersplenice. Studiile prealabile ale supravieţuirii şi sechestrării splenice a eritrocitelor marcate cu Cr^{51} au o valoare incertă în aprecierea rezultatelor. Indicaţia cea mai importantă pentru splenectomie este scurtarea progresivă şi semnificativă a duratei de viaţă a eritrocitelor transfuzate şi creşterea necesităţii de transfuzie. După splenectomie, necesitatea de transfuzie scade, dar trombocitele cresc, uneori foarte mult ($>$1 000 000/mmc), cu risc de tromboembolii. La copiii mici ($<$5—6 ani), splenectomia trebuie amînată cît mai mult posibil. Din cauza insuficienţei de dezvoltare a sistemului imunitar, apare frecvent un sindrom „postsplenectomie" cu infecţii grave, fulminante. Hiperpirexia, şocul, coagularea intravasculară diseminată, hemoragia în suprarenale duc la moarte în 6—12 h. În 2/3 din cazuri infecţiile sînt pneumococice, în rest cu Haemophilus influenzae tip B sau meningococ. Tratamentul preventiv antiinfecţios, cu antibiotice (Penicilină V oral), este discutabil. Tratamentul infecţiilor se face cu ampicilină în doze bactericide (3—4 g/zi), sau cu alte antibiotice indicate de antibiogramă. Imunizarea cu Haemophilus influenzae şi vaccin polizaharidic polivalent ar putea fi utilă în viitor.

Tratamentul complicaţiilor. În cazurile cu semne de compresie a măduvei spinării (spasticitate, hiperreflexie, paralizie) se localizează zona de compresie prin mielografie şi se face radioterapie locală sau laminectomie decompresivă.

După vîrsta de 4 ani încep să apară calculi biliari, iar după 15 ani apar la majoritatea bolnavilor suferinţe legate de litiaza biliară. De aceea se recomandă tratament preventiv cu drenaj biliar şi regim corespunzător. Colecistectomia este recomandată numai la apariţia colicilor şi/sau a icterului mecanic. Totuşi, dacă litiaza biliară este prezentă, colecistectomia se poate efectua odată cu splenectomia.

Dilatația cardiacă secundară anemiei poate fi evitată în prima decadă de viață, prin regimul de hipertransfuzie care menține Hb la aproximativ 9 g/100 ml. În a doua decadă, hemosideroza miocardică și episoadele de pericardită sterilă sau infecțioasă (cu streptococ β-hemolitic) sînt inevitabile. Ele impun repaus la pat, antibiotice și tratamentul insuficienței cardiace congestive. Cardiomegalia și hipertrofia ventriculară stîngă progresează către o insuficiență cardiacă congestivă cronică, refractară la tratament. În această etapă nivelul Hb trebuie menținut >10 g/100 ml și se recomandă regim hiposodat, digitalice și diuretice. Tahicardia supraventriculară și fibrilația atrială necesită asocierea chinidinei și a propranololului. Tratamentul medicamentos sau defibrilarea electrică se vor face numai sub supravegherea unui cardiolog cu experiență, deoarece aceste complicații reprezintă cauza majoră de exitus.

Întîrzierea dezvoltării și tulburările endocrine (hipotiroidism, disfuncția pituitară și gonadică) pot fi ameliorate prin hipertransfuzii în primii 10 ani de viață. Oligo- sau amenoreea poate fi influențată de progesteron. Doze mici de androgeni ameliorează dezvoltarea sexuală la băieți. Diabetul zaharat, frecvent la adulți, va fi tratat corespunzător.

Regimul alimentar trebuie să fie echilibrat. Dacă regimul este sărac, se recomandă administrarea orală de vitamină C. Nivelurile serice de vitamină C și E sînt semnificativ reduse sub normal.

Din cauza hiperactivității măduvei eritroide există necesități crescute de acid folic, pentru care se administrează 1—5 mg acid folic, zilnic.

Medicația cu fier este contraindicată!

Profilaxia. În prezent, există posibilitatea de a preveni talasemia majoră. Electroforeza Hb ar trebui inclusă printre examenele prenupțiale. Aceasta ar permite să se depisteze cazurile de talasemie minoră. Persoanele afectate trebuie avertizate asupra riscului genetic. 25% din descendenții unui cuplu cu talasemie minoră pot să facă o boală letală, adică talasemie majoră. Sfatul genetic pentru două persoane cu talasemie minoră este de a nu se căsători sau de a nu face copii. Există tehnici noi de depistare a talasemiei homozigote în stadiul de gestație incipientă. Acestea permit executarea unor avorturi selective pentru fetii afectați. Astfel de programe și de tehnici stau la baza unor acțiuni de reducere a incidenței talasemiei majore.

II. *Talasemia intermedia.* Unii bolnavi cu talasemie intermedia pot prezenta modificări severe ale faciesului (maxilarelor) și splenomegalie masivă. Asimetria facială poate fi corectată cu tehnici de chirurgie plastică. Cei cu măduvă hipoplazică beneficiază de tratament cu acid folic. În caz că apar semne de hipersplenism este necesară splenectomia.

III. *Talasemia minoră.* Transfuziile de sînge sînt rareori necesare în talasemia minoră, deoarece acești bolnavi se adaptează bine la anemia cronică. Nu este admisibil ca un bolnav asimptomatic (sau aproape asimptomatic) să fie transfuzat pentru a calma neliniștea medicului (sau a bolnavului) cu privire la valorile eritrocitare scăzute! În schimb, transfuzia este indicată la gravide, dacă anemia devine severă în ultimele luni de sarcină. Acidul folic este administrat în cazurile în care apar semne de deficit al acestei vitamine. La bolnavii cu colestază se va da medicație pentru favorizarea drenajului biliar (colagoge).

6.5. ANEMII HEMOLITICE IMUNE DOBÎNDITE

Anemiile hemolitice imune dobîndite (AHID) sînt un grup heterogen de anemii, caracterizate prin scurtarea duratei de viață a eritrocitelor (in vivo), care se produce prin intermediul uneia sau mai multor componente ale sistemului imun.

Incidența este de aproximativ 1 caz la 80 000 locuitori.

Tabelul 6.III

Clasificarea anemiilor hemolitice imune dobîndite (AHID)

I. *AHID cu anticorpi activi la cald*

- Idiopatice
- Secundare
  - Asociate cu boli limfoproliferative, lupus eritematos diseminat, infecții, teratom de ovar.

II. *AHID cu anticorpi activi la rece*

- Boala aglutininelor la rece
  - Idiopatică
  - Secundară
    - Asociată cu pneumonia cu Mycoplasma, mononucleoza infecțioasă, limfoame maligne
- Hemoglobinuria paroxistică la rece
  - Idiopatică
  - Secundară
    - Asociată cu infecții virale sau sifilis

III. *AHID medicamentoase*

Mecanisme
- haptene (penicilină)
- complexe imune (chinidină, chinină, stibofen)
- anticorpi antieritrocitari (α-metildopa și acid mefenamic)

Clasificarea AHID este prezentată în tabelul 6-III. Prima parte cuprinde anemiile hemolitice autoimune, adică anemiile hemolitice cu anticorpi, care reacționează cu antigene de pe suprafața eritrocitelor proprii (autoanticorpi). După caracteristicile serologice ale anticorpilor, ele sînt împărțite în două categorii: AHID cu autoanticorpi activi la cald (37°) și AHID cu autoanticorpi activi la rece ($<20°$). Ambele tipuri de anticorpi dau un test antiglobulinic (Coombs) direct pozitiv. Autoanticorpii activi la rece se întîlnesc în două sindroame clinice: boala aglutininelor la rece și hemoglobinuria paroxistică la rece. În ambele categorii de anemii hemolitice autoimune există forme idiopatice și secundare. În ultima categorie au fost incluse AHID în care hemoliza este datorită unor medicamente sau substanțe chimice.

Baze etio-patogenice. Rolul infecției virale în AHID cu anticorpi la cald nu este bine cunoscut. Se presupune că reactivitatea celulelor T împotriva virusului ar stimula cooperarea cu celulele B. Se pare că și factorii genetici joacă un rol în răspunsul normal la antigenele străine. Asocierea AHID cu anticorpi la cald cu limfoamele maligne a dus la ipoteza apariției unor „clone interzise" de celule, care elaborează autoanticorpi. AHID sînt uneori asociate cu deficite congenitale de imunoglobuline. În sfîrșit, coexistența AHID cu anticorpi la cald cu alte tulburări autoimune a dus la ideea că anemiile hemolitice ar fi numai o parte a unei „boli imunologice“ generalizate.

AHID cu anticorpi la rece ar fi produse printr-un alt mecanism. Acești anticorpi nu reacţionează cu antigene eritrocitare la 37° şi se pare că ei sînt rezultatul unei reacţii încrucişate şi nu al unei stimulări cu antigene eritrocitare.

Boala hemaglutininelor la rece forma cronică pare să fie o varietate a macroglobulinemiei.

Se presupune că sechestrarea splenică a eritrocitelor ar fi datorită aglutinării eritrocitelor învelite cu anticorpi „incompleţi“ urmată de distrucţie. Un rol cel puţin egal ar fi jucat de macrofage, care au pe suprafaţa lor receptori pentru imunoglobuline şi unele componente ale complementului (C3). In vitro, aceşti receptori sînt specifici numai pentru subclasele IgG_1 şi IgG_3. Aceasta ar explica de ce unii pacienţi cu un test antiglobulinic intens pozitiv (datorită prezenţei unor IgG_4) au o hemoliză moderată.

Sferocitoza, care se găseşte în AHID cu anticorpi la cald, este datorită unei alterări de membrană a eritrocitelor aderente la macrofage. Eritrocitele sferice sînt mai rigide decît eritrocitele normale, ceea ce duce la sechestrarea splenică.

Anemiile hemolitice imune induse de medicamente au mecanisme diverse. Penicilina se fixează pe membrana eritrocitelor şi acţionează ca o haptenă. Niveluri mari de penicilină determină formarea de anticorpi IgG anti-penicilină, care, apoi, reacţionează cu penicilina fixată pe eritrocite şi provoacă hemoliza. Chinidina, chinina şi stifobenul formează în circulaţie complexe imune (medicament + anticorpi). Etapele sînt următoarele: medicamentul stimulează producţia de IgM anti-medicament, acestea reacţionează cu medicamentul în sîngele circulant şi formează complexe imune, care sînt adsorbite pe suprafaţa eritrocitelor; ele duc la activarea şi fixarea complementului pe membrana eritrocitelor şi la liza acestora. Testul antiglobulinic cu ser anti-complement este pozitiv. Anemia hemolitică indusă de α-methyldopa şi acid mefenamic are la bază formarea de anticorpi antieritrocitari fără o specificitate pentru substanţa propriu-zisă. Deşi boala este legată clar de administrarea medicamentului, semnele clinice şi serologice sînt identice cu cele din AHID idiopatică cu autoanticorpi IgG, activi la cald.

Baze clinice. În unele cazuri de AHID cu anticorpi la cald, hemoliza apare insidios şi poate dura luni, înainte ca bolnavul să se prezinte la medic. În alte cazuri hemoliza duce în cîteva zile la anemie şi icter. La examenul clinic se constată paloarea de diverse grade şi frecvent o splenomegalie moderată. În formele secundare, există simptome şi semne ale bolii de bază (limfoame maligne, lupus eritematos diseminat, alte boli autoimune, ca tireotoxicoza, tiroidita Hashimoto, miastenia gravă, hepatita autoimună, colita ulceroasă, artrita reumatoidă, anemia pernicioasă.)

Boala aglutininelor la rece poate fi idiopatică sau secundară unei boli de bază (limfom malign, pneumonie atipică cu Mycoplasma pneumoniae, mononucleoza infecţioasă). Forma asociată cu infecţie are un tablou acut şi tranzitoriu. Forma idiopatică şi cea secundară unui limfom malign are o evoluţie cronică progresivă.

Hemoglobinuria paroxistică la rece era asociată în trecut cu sifilisul congenital. În prezent, se ştie că există cazuri idiopatice şi secundare, ambele grupe cu episoade acute, tranzitorii, sau cu o evoluţie cronică. Forma acută apare de obicei la copii. Uneori se asociază cu o expunere la frig, sau cu o infecție virală (rujeolă sau parotidită epidemică). Forma cronică este legată de expunerea la frig și poate dura mai mulți ani.

Tratament. AHID cu anticorpi la cald. 1. *Transfuzia de sînge* reprezintă un tratament paleativ, cu efect temporar. În cele mai multe cazuri, eritrocitele transfuzate pot fi distruse rapid, provocînd intensificarea icterului, hemoglobinemie, febră și alterarea stării generale. Totuși nu este permis ca un astfel de bolnav să moară din cauza anemiei. Pentru a se evita complicațiile datorite incompatibilităților serologice, trebuie ales sîngele, care apare cel mai compatibil la testele încrucișate. Eritrocitele astfel alese, chiar dacă sînt distruse relativ rapid, pot ajuta bolnavul să depășească o fază critică, dar cînd hemoglobina scade mult, există dificultăți în efectuarea testelor de compatibilitate. Este obligatorie supravegherea atentă și limitarea strictă a utilizării transfuziilor de sînge numai pentru situațiile foarte grave, în care viața bolnavului este în pericol.

2. *Corticoterapia* este tratamentul de elecție al bolii. Pentru adulți se administrează Prednison 40—100 mg/zi, per os, pînă ce procesul hemolitic diminuă evident. Dacă bolnavul răspunde la tratament, după 2—3 săptămîni, doza se reduce foarte lent, în luni de zile. La fiecare scădere se urmăresc efectele produse asupra bolnavului. O reducere prea rapidă a dozei poate fi urmată de recădere. Bolnavii cu hemoliză severă, care nu răspund la tratament cu Prednison per os, pot beneficia de doze mari (300—400 mg/zi) de Hemisuccinat hidrocortizon intravenos sau de ACTH 50—100 U.I. i.m. Ameliorarea clinică precede pe cea serologică. Testul antiglobulinic Coombs poate să rămînă pozitiv ani de zile. În cazurile cu evoluție favorabilă se produce treptat și o scădere a intensității reacției antiglobulinice și în cele mai favorabile situații, o negativare a reacției. În general, este indicat să se continue tratamentul de întreținere cu Prednison (15—20 mg/zi) pînă la o astfel de negativare. Administrarea discontinuă, la 2 zile interval, menține remisiunea clinică și diminuă efectele secundare ale corticoterapiei de lungă durată. Aproximativ 90% din bolnavi răspund la acest tratament în decurs de trei săptămîni, 75% se ameliorează și 20% fac remisiuni complete, care persistă și după întreruperea corticosteroizilor. Hemoglobina și reticulocitele sînt parametrii de laborator, care permit urmărirea eficacității tratamentului. Pe măsură ce apare ameliorarea, hemoglobina crește, iar numărul de reticulocite scade. După episodul hemolitic, chiar cînd cei doi parametri de laborator (Hb și reticulocitele) revin la normal, se continuă corticosteroizii minimum 3—4 luni; 10% din bolnavi nu răspund la corticoterapie. La unii dintre acești bolnavi se poate găsi o cauză de bază a hemolizei, cum ar fi un teratom de ovar.

3. *Splenectomia* este indicată la bolnavii la care anemia nu poate fi corectată, la cei la care remisiunea nu poate fi menținută decît cu doze relativ mari de Prednison (20 mg/zi), perioade care depășesc 6 luni și la cei la care au apărut efecte adverse metabolice după doze mici de corticoizi. Aproximativ 40% din bolnavi fac remisiune completă după splenectomie. Rezultatele operației sînt greu de prevăzut. Marcarea eritrocitelor cu Cr^{51} și cercetarea radioactivității la suprafața corpului dau indicații asupra gradului de sechestrare în splină și ficat. Teoretic, aceasta este o metodă pentru a prevedea răspunsul la splenectomie. În practică însă, la unii bolnavi, este recomandabilă splenectomia, chiar dacă o parte semnificativă din eritrocite

se distrug în ficat. Splina joacă un rol important în hemoliză la toţi bolnavii şi scoaterea ei, la cei cu anemie severă, permite menţinerea unui nivel adecvat de Hb şi reducerea dozei de corticosteroizi. După splenectomie, unii bolnavi necesită încă tratament cu corticosteroizi (sau citostatice), dar dozele sînt mult mai reduse în comparaţie cu cele dinaintea operaţiei. Unii bolnavi refractari la corticoterapie pot să răspundă favorabil la corticoizi după operaţie.

4. *Tratamentul cu medicamente imunosupresive* urmăreşte reducerea producţiei de anticorpi la bolnavii care nu au răspuns satisfăcător la corticoterapie şi splenectomie. La copii, azatioprina (Imuran) (1—2 mg/kg/zi), scade sau înlătură necesitatea corticosteroizilor. La adulţi, însă, rezultatele sînt slabe. S-a sugerat că alte medicamente ca: 6-mercaptopurina, chlorambucilul, ciclofosfamida, ar putea fi mai eficiente decît azatioprina. Dar, toxicitatea medulară şi gastro-intestinală a acestor medicamente împiedică utilizarea lor în doze adecvate. Cu excepţia bolnavilor cu limfom malign, azatioprina rămîne medicamentul imunosupresiv de elecţie şi poate contribui, în unele cazuri, la stăpînirea procesului hemolitic. Una din problemele dificile ale folosirii terapiei imunosupresive este riscul apariţiei unei neoplazii. Incidenţa *de novo* a tumorilor la subiecţii la care s-au administrat imunosupresive o perioadă lungă după transplantare de organe este aproximativ de 80 de ori mai mare decît la lotul de control. Riscul la subiecţii fără transplant nu este încă cunoscut. Se cunoaşte însă asocierea frecventă dintre AHID şi limfoamele maligne la bolnavii care au primit sau nu medicamente imunosupresive.

5. *Timectomia* pare să fie importantă la copiii sub 1 an, cu AHID severă. Dacă corticoterapia nu a dat rezultate, timectomia trebuie făcută înaintea splenectomiei. Nu se ştie dacă metoda are valoare la copiii mai mari de 1 an şi la adulţi.

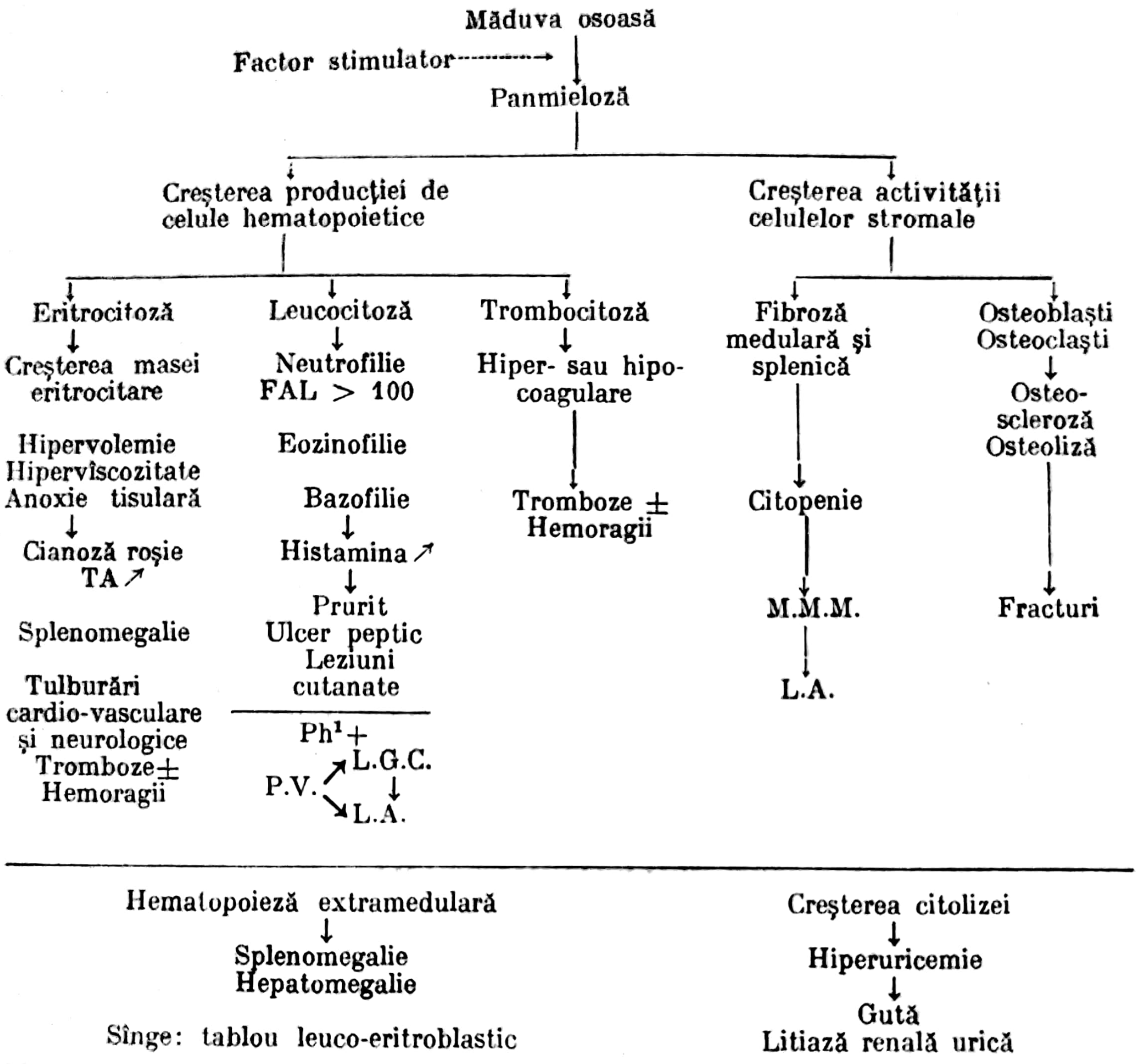
6.6. POLICITEMIA VERA

Policitemia vera (PV), eritremia, sau boala Vaquez-Osler este o boală mieloproliferativă cronică, progresivă, caracterizată printr-o producţie crescută de celule hematopoietice (eritrocitare, granulocitare şi megacariocitare) şi stromale (fibroblastice, osteoblastice şi osteoclastice) iniţial, în teritoriile intramedulare şi, apoi, extramedulare ale ţesutului sanguin. Evoluţia naturală a bolii se face în trei faze: 1) faza de eritrocitoză în care predomină o proliferare eritrocitară, benignă, ordonată, intramedulară; 2) faza de epuizare medulară, în care apar focare de hematopoieză extramedulară şi mielofibroză şi 3) faza blastică, terminală cu un tablou de leucemie acută.

PV este o boală rară, cu o incidenţă de 4—6 cazuri la 1 000 000 locuitori pe an (aproximativ 100 de cazuri noi pe an în ţara noastră).

Baze etio-patogenice. Etiologia bolii nu este cunoscută. În ceea ce priveşte tulburarea citologică de bază, studii recente au pus în evidenţă, pe de o parte, existenţa unei clone anormale de celule stem pluripotente, iar pe de altă parte, prezenţa unui factor humoral, care stimulează celulele medulare precursoare.

Creşterea numărului de eritrocite, mai corect, a masei eritrocitare (peste 36 ml/kg la bărbat şi peste 32 ml/kg la femeie) duce la creşterea masei sanguine totale (hipervolemie) şi a vîscozităţii sîngelui, la încetinirea vitezei de circulaţie şi hipoxie tisulară. Majoritatea simptomelor şi semnelor clinice sînt rezultatul acestor modificări (fig. 6.2).


Măduva osoasă
Factor stimulator
Panmieloză
Creşterea producţiei de celule hematopoietice
Creşterea activităţii celulelor stromale
Eritrocitoză
Creşterea masei eritrocitare
Hipervolemie
Hipervîscozitate
Anoxie tisulară
Cianoză roşie
TA ↗
Splenomegalie
Tulburări cardio-vasculare şi neurologice
Tromboze ± Hemoragii
Leucocitoză
Neutrofilie
FAL > 100
Eozinofilie
Bazofilie
Histamina ↗
Prurit
Ulcer peptic
Leziuni cutanate
Ph¹+
P.V.
L.G.C.
L.A.
Trombocitoză
Hiper- sau hipo-coagulare
Tromboze ± Hemoragii
Fibroză medulară şi splenică
Citopenie
M.M.M.
L.A.
Osteoblaşti
Osteoclaşti
Osteo-scleroză
Osteoliză
Fracturi
Hematopoieză extramedulară
Splenomegalie
Hepatomegalie
Sînge: tablou leuco-eritroblastic
Creşterea citolizei
Hiperuricemie
Gută
Litiază renală urică

Diagnostic (criterii) A_1: creşterea masei eritrocitare (♂ $\geqslant$ 36 ml/kg; ♀ $\geqslant$32 ml/kg); A_2: saturaţia în O_2 normală ($\geqslant$92%); A_3: splenomegalie; B_1: trombocitoză; B_2: leucocitoză; B_3: FAL > 100; B_4: vit. B_{12} în ser > 900 pg/ml sau capacitatea serului de legare a vit. B_{12} > 2 200 pg/ml; P.V. = $A_1 + A_2 + A_3$ sau $A_1 + A_2 + 2B$

Tratament: I) faza de eritrocitoză: specific (flebotomie ± P^{32} sau chimioterapie) şi nespecific (inhibitori ai xantinoxidazei, anticoagulante, Fe, acid folic, antihistaminice);
II) faza de epuizare (M.M.M.): corticosteroizi, masă eritrocitară, androgeni, splenectomie, mielosupresive;
III) faza finală (L.A.): vezi L.A.

Evoluţie: 10—15 ani

Fig. 6.2. — Schema policitemiei vera.

Baze clinice. Simptomele şi semnele clinice cele mai importante sînt cianoză roşie, splenomegalie, hipertensiune arterială, cefalee, dispnee şi ortopnee, vertije, tulburări de vedere. La 1/2 din cazuri numărul de trombocite este crescut (400 000 — 1 000 000/mmc). Tendinţa la tromboze şi hemoragii este legată de condiţiile create de eritrocitoză şi trombocitoză şi este influenţată de factori multipli, cum sînt vîrsta, ateroscleroza, hipertensiunea arterială etc. Creşterea numărului de leucocite (10 000 — 30 000/mmc) priveşte neutrofilele, bazofilele şi eozinofilele. Pruritul excesiv, în special după baie caldă, este pus în legătură cu creşterea numărului de bazofile, care sînt bogate în histamină. Incidenţa crescută a ulcerului peptic poate fi corelată, de asemenea, cu eliberarea excesivă de histamină. La 70 — 90% din bolnavi apare splenomegalie şi la 30 — 50% hepatomegalie. Acestea se produc iniţial prin încărcare cu sînge şi, ulterior, prin metaplazie mieloidă. Producţia crescută de celule sanguine duce şi la o distrucţie crescută. Pot fi prezente episoade de gută sau litiază renală, complicaţii secundare hiperuricemiei şi hiperuricozuriei.

Baze farmacologice. Proliferarea celulelor medulare poate fi inhibată cu agenţi chimioterapici şi radioizotopi (fosfor radioactiv). Dintre agenţii chimioterapici, cei mai utili sînt agenţii alchilanţi şi anume:

— Leukeran (Chlorambucil) 4—10 mg pe zi, per os, înainte de micul dejun, timp de 4 săptămîni; efectele secundare sînt rare (leziuni cutanate pruriginoase) şi dispar la întreruperea medicaţiei;

— Sarcolysină 10 mg pe zi, per os, seara, la 1 — 2 ore după cină, timp de 10 zile pentru inducerea remisiunii şi 10 mg de 2 — 3 ori pe săptămînă, pentru întreţinere; reacţii adverse: leucopenie şi trombocitopenie, greaţă şi vărsături, care se combat prin asocierea antiemeticelor (Emetiral, Torecan sau Clordelazin);

— Alkiran (Melphalan) 4 — 8 mg pe zi, per os, dimineaţa înainte de micul dejun, timp de 5 zile pentru inducerea remisiunii şi 2 mg de 3 ori pe săptămînă, timp de 4 săptămîni, pentru întreţinere; efecte secundare: leucopenie şi trombocitopenie (de două ori mai frecventă decît după Leukeran);

— Citosulfan (Busulfan, Myleran) 4 — 6 mg pe zi, per os, cu 1/2 oră înainte de micul dejun, pînă la reducerea numărului de leucocite şi/sau trombocite la 50% din valorile iniţiale şi apoi 2 mg pe zi, pînă la reducerea numărului de leucocite sub 10 000/mmc şi de trombocite sub 250 000/mmc.; reacţii adverse: trombocitopenie şi leucopenie, hiperpigmentare cutanată, fibroză pulmonară, amenoree, impotenţă etc.;

— Ciclophosphamidă (Endoxan, Cytoxan) 75 — 100 mg pe zi, per os, cu 1/2 oră înainte de micul dejun, timp de aproximativ 30 de zile; reacţii adverse: alopecie în circa 30% din cazuri şi cistită hemoragică în circa 10% din cazuri;

— Hidroxiureea (Hydrea) 15 mg/kg/zi, în două prize la interval de 12 ore; dacă în două săptămîni nu se obţine un rezultat semnificativ (scăderea numărului de trombocite şi leucocite), doza va fi crescută cu 5 mg/kg/zi următoarele 2—3 săptămîni; dacă leucocitele scad sub 3 500 iar trombocitele sub 100 000/mmc, medicamentul trebuie întrerupt pînă la normalizarea tabloului sanguin; reintroducerea se face cu 1/2 din doza anterioară. Acţiunea hidroxiureei este rapidă dar de scurtă durată.

— Radioizotopi: Fosfor radioactiv (P^{32}), care este încorporat în fosfatul de calciu din oase. Particulele β, eliberate de P^{32}, inhibă măduva hiperplazică a bolnavilor; doza iniţială 2,3 mCi/m^2 i.v. (nu se va depăşi 5 mCi); doza se repetă la aproximativ 6 luni; doza totală 15 m Ci; la administrarea orală (nerecomandabilă) cantitatea se va creşte cu 25%; reacţii adverse: creşterea incidenţei leucemiei acute.

Combaterea hiperuricemiei: — inhibitori ai xantinoxidazei Milurit (Allopurinol), în doză de 100—300 mg pe zi, per os.

Combaterea pruritului: -antihistaminice: Peritol (ciproheptadina) 4—16 mg pe zi; -Qantalan 50 (Colestyramina) 4 g de 3 ori pe zi.

Tratamentul. Bolnavii vor fi lămuriţi asupra complicaţiilor posibile în cazul lipsei de tratament. Se vor evita curele heliomarine şi de altitudine. În timpul remisiunii, bolnavii pot să-şi reia o activitate moderată, lipsită de stressuri.

Tratamentul P.V. are caracter preventiv (anticipează complicaţiile posibile) şi trebuie adaptat în mod continuu fazei de evoluţie a bolii.

În faza de eritrocitoză se aplică o terapie specifică şi una nespecifică. Terapia specifică are un dublu scop: a) scăderea masei eritrocitare (a volumului sanguin), practic a Ht., pînă la valori normale, prin flebotomie şi b) inhibiţia producţiei de celule medulare, prin terapie mielosupresivă. Cele două metode (flebotomia şi mielosupresia) se folosesc secvenţial sau în combinaţie, în funcţie de semnele predominante ale bolii. Terapia nespecifică urmăreşte: a) scăderea producţiei crescute de acid uric şi a complicaţiilor sale prin inhibitori ai xantinoxidazei uricozurice, alcalinizarea urinii şi creşterea ingestiei de lichide; b) terapia complicaţiilor trombotice prin anticoagulante; c) compensarea deficitului de Fe sau de acid folic prin administrarea de Fe şi respectiv, de acid folic; d) combaterea pruritului cu antihistaminice sau colestyramină.

Flebotomia este metoda de tratament iniţială pentru toate cazurile de P.V. Cantitatea de sînge recoltat variază între 300—500 cc. Frecvenţa sîngerărilor poate fi zilnică sau la două zile. La bolnavii în vîrstă sau cu tulburări cardiovasculare, flebotomiile se fac cu prudenţă, în cantităţi mai mici (200—300 cc.) şi cu frecvenţă mai redusă (de două ori pe săptămînă). Se foloseşte tehnica de la donatorii de sînge, în sistem închis, cu truse speciale şi flacoane gradate. Flebotomiile se opresc cînd Ht. ajunge sub valoarea medie normală pentru sexul respectiv (41% la femei şi 46% la bărbaţi). După normalizare, bolnavii sînt controlaţi periodic pentru a stabili ritmul de creştere al Ht. Sîngerările se reiau cînd Ht. depăşeşte valoarea medie normală cu cel puţin patru diviziuni. Rezultatele flebotomiilor sînt reducerea la normal a masei eritrocitare, a vîscozităţii şi vitezei de circulaţie a sîngelui, a pletorei şi hipertensiunii arteriale. Din punct de vedere clinic, avantajul cel mai important este prevenirea complicaţiilor hemoragice şi/sau tromboembolice. Sîngerările nu corectează pruritul şi splenomegalia (decît parţial), leucocitoza şi trombocitoza (care se pot accentua după sîngerări) şi hiperuricemia. Sîngerările repetate pot duce la depleţia rezervelor de Fe*, cu simptome clinice de deficit (anorexie, astenie, disfagie şi glosită), în special la femei. Flebotomiile nu previn evoluţia naturală a bolii către metaplazie mieloidă cu mieloscleroză (M.M.M.), sau leucemie acută (L.A.). În urgenţe (preoperator sau în iminenţă de tromboză) se poate recurge la o metodă „eroică“, rapidă, cu sîngerări masive (500—1 000 cc.) şi reinjectarea plasmei proprii sau a unor preparate de dextran.

---

* Cu fiecare 500 ml de sînge se pierd circa 250 mg de Fe.

Deşi în practică sînt reţineri pentru a folosi sîngele recoltat de la pacienţii cu P.V. pentru transfuzie, nu există date care să indice că transfuzia de sînge policitemic poate reprezenta un pericol pentru primitori. Crosby consideră că sîngele policitemic poate constitui o sursă valoroasă de sînge pentru transfuzie.

Flebotomia — ca terapie unică — se recomandă în cazurile cu eritrocitoză izolată, la femeile tinere şi la cei cu diagnostic incert. Dacă ritmul de creştere al Ht. este lent, flebotomia poate fi singura metodă terapeutică, specifică, mulţi ani. Dacă ritmul de creştere al Ht. este rapid ($\geqslant$ 10% în trei luni) şi apar semne de panmieloză se asociază a doua metodă: mielosupresia.

Mielosupresia se poate face cu agenţi chimioterapici sau cu fosfor radioactiv (P^{32}).

Schema de tratament cu Leukeran, Sarcolysină, Alkeran şi Ciclophosphamidă este de tip intermitent (o lună tratament, o lună pauză). Citosulfanul trebuie administrat cu precauţie, în cure scurte pînă la obţinerea remisiunii. Măduva osoasă a pacienţilor cu P.V. este mult mai sensibilă la efectele Citosulfanului decît acelea ale subiecţilor normali şi a celor cu leucemie granulocitară cronică. Cu o tactică adecvată se poate obţine o normalizare a valorilor sanguine, perioade lungi de timp cu efecte secundare minime. Pentru Leukeran perioada de latenţă (inducţie) este de circa 13 săptămîni şi remisiunile neîntrerupte durează în medie 33 săptămîni. Pentru Sarcolysină şi Alkeran perioada de latenţă (inducţie) este mai scurtă, de aproximativ 9 săptămîni şi remisiunile neîntrerupte durează în medie 32 săptămîni. Avantajul Citosulfanului este durata lungă (luni sau ani) a remisiunilor.El este indicat în cazurile cu P.V. cu trombocitoză marcată. Ciclofosfamida este indicată în cazurile de P.V. cu hepato-splenomegalie marcată, leucopenie şi trombopenie. Hidroxiureea este în prezent medicamentul de elecţie pentru inhibiţia medulară, întrucît se pare că nu are efecte carcinogenetice secundare!

Principalul avantaj al terapiei cu P^{32} este faptul că produce remisiuni lungi (luni sau ani), fără ca pacientul să mai necesite vizite de control. La circa 80% din cazurile tratate cu P^{32} se obţine o normalizare a tabloului sanguin în 1—2 luni. Înaintea tratamentului cu P^{32} este obligator să se reducă hematocritul prin flebotomie la valoarea medie normală pentru sexul respectiv. Întrucît P^{32} a fost implicat ca factor favorizant în apariţia leucemiei acute, se recomandă ca această metodă să se aplice numai la pacienţii peste 50 de ani şi la cei refractari la alte metode de tratament.

Concomitent cu terapia specifică se aplică şi o terapie nespecifică. Cel puţin 50% din cazurile de P.V. au hiperuricemie, manifestări gutoase şi/sau nefropatie urică. Scăderea producţiei crescute de acid uric se obţine cu inhibitori ai xantinoxidazei (Milurit). Această medicaţie se administrează pînă la obţinerea remisiunii chiar în cazurile în care nu există simptome legate de creşterea acidului uric. La bolnavii cu simptome clinice evidente de hiperuricemie se pot asocia agenţi uricozurici (Probenecid) şi/sau colchicină cu ingestie crescută de lichide. Anticoagulantele (dicumarinicele şi/sau heparina) se folosesc în tratamentul trombozelor postoperatorii, flebitelor, infarctelor de miocard şi coagulării intravasculare diseminate (C.I.D.) Se recomandă o prudenţă extremă, întrucît la bolnavii cu P.V. pericolul de sîngerare este foarte mare. Deficitul de Fe, care apare după flebotomii repetate, în special la femei, trebuie corectat prin administrare de Fe per os, concomitent cu terapia mielosupresivă. Pruritul, prezent în aproape 50% din cazurile de P.V., poate fi un simptom sau o complicaţie severă. Antihistaminicele clasice au, de obicei, un efect redus. Peritolul este eficace în circa 1/3 din cazuri. Quantalanul 50 dă bune rezultate în majoritatea cazurilor.

În faza de epuizare (P.V.→M.M.M.) terapia se adaptează la semnele majore ale bolii. Hepato-splenomgalia și trombocitoza pot fi reduse prin terapie mielosupresivă, cu doze mai mici și cure mai scurte, ca să se evite aplazia medulară. Anemia severă, cu semne de hemoliză se tratează cu corticosteroizi și transfuzii de eritrocite spălate. În cazurile în care se pune în evidență o insuficiență de producție de eritrocite, se face tratament cu hormoni androgeni. Splenomegalia progresivă, însoțită de infarcte repetate și creșterea hemolizei, aduce în discuție splenectomia. Hepatomegalia (uneori enormă) și trombocitoza, care pot să apară după splenectomie, pot fi controlate printr-o terapie cu Citosulfan.

În faza blastică finală, terapia este similară cu cea din leucemia acută. Se va avea în vedere faptul că măduva bolnavilor cu P.V. este de obicei înlocuită în mare parte de țesut fibros. Ca atare, se va evita o chimioterapie agresivă și se va folosi o terapie de substituție și simptomatică.

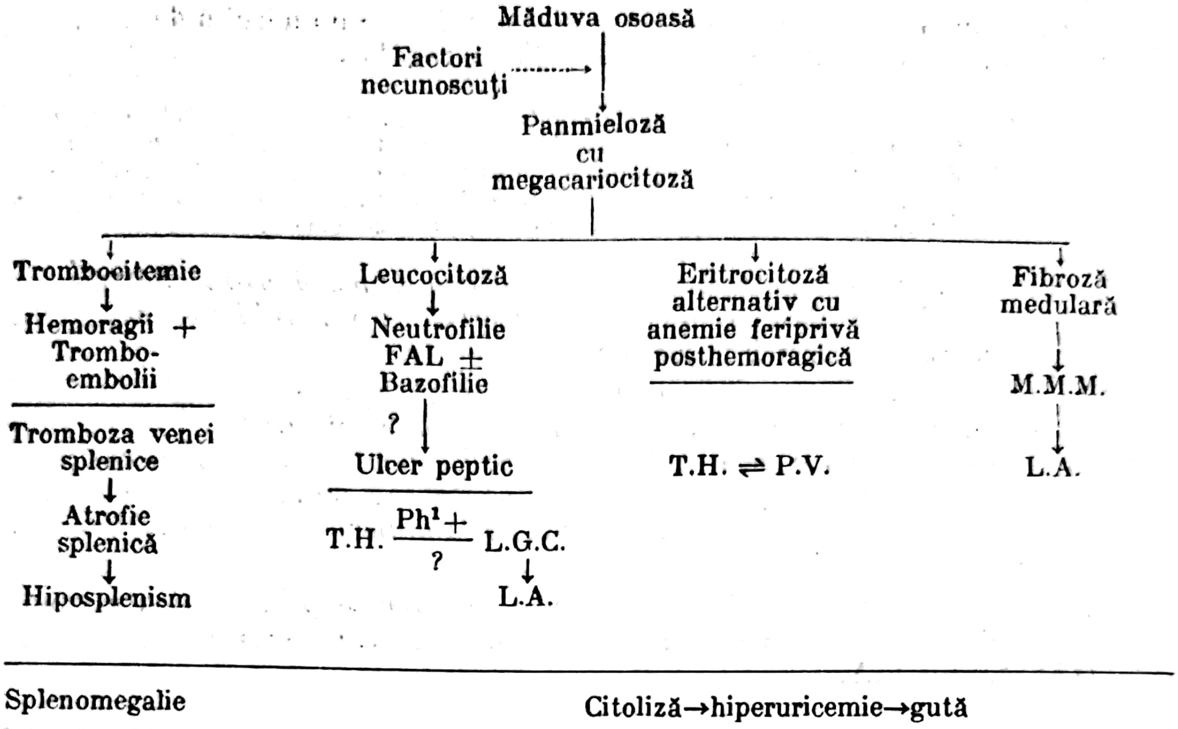
Rezultatele obținute cu cele trei metode de tratament specific (flebotomie, P^{32} și chimioterapie) sînt ilustrate de durata medie de supraviețuire. Aproximativ 50% din pacienții netratați au o supraviețuire de 1 an și 1/2, cei tratați numai cu flebotomie au o durată de supraviețuire de 3—9 ani, iar cei tratați cu flebotomie și P^{32}, sau cu flebotomie și chimioterapie au o supraviețuire de 10—15 ani.

6.7. TROMBOCITEMIA HEMORAGICĂ

Trombocitemia hemoragică (T.H.) este o boală mieloproliferativă cronică, rară, de etiologie necunoscută, în care tulburarea celulară de bază este producția excesivă, anormală, de megacariocite și trombocite.

Baze etio-patogenice și clinice. Fiecare tip de proliferare celulară medulară anormală produce anumite manifestări clinice și semne de laborator (fig. 6.3). Numărul de trombocite depășește de 3—10 ori normalul (2—4 milioane/mmc.). Morfologia și funcțiile trombocitelor sînt anormale. Numărul mare de trombocite duce la apariția de tromboze în venele superficiale și profunde; localizarea caracteristică este vena splenică. Tromboza venei splenice este urmată de atrofie splenică (autosplenectomie) și semne de hiposplenism (trombocitemie, eritrocite în țintă, eritrocite cu corpi Jolly). Trombozele preced sau însoțesc hemoragiile. Acestea sînt spontane, repetate, externe sau interne, frecvent digestive și în corelație directă cu numărul de trombocite (trombocite multe → hemoragii; trombocite normale → oprirea hemoragiilor). Majoritatea cazurilor prezintă o splenomegalie de grade variabile. Leucocitoza este moderată (30 000—40 000/mmc.), cu neutrofile, rare bazofile și cîteva granulocite imature. La peste 30% din cazuri, inițial, poate să apară o eritrocitoză care este urmată de anemie hipocromă, posthemoragică, progresivă. Ca și în alte boli mieloproliferative cronice, s-a demonstrat incidența crescută a ulcerului peptic și a gutei. Evoluția cazurilor netratate este întreruptă de apariția unor episoade hemoragice și trombo-embolice, care reprezintă principalele cauze de moarte.

Tratament. Tratamentul are ca obiectiv inhibiția proliferării megacariocitare și a trombocitopoiezei anormale. Metodele eficace sînt P^{32} și chimio-


Măduva osoasă
Factori necunoscuţi
Panmieloză cu megacariocitoză
Trombocitemie
Hemoragii + Trombo-embolii
Tromboza venei splenice
Atrofie splenică
Hiposplenism
Leucocitoză
Neutrofilie FAL ± Bazofilie
?
Ulcer peptic
T.H.
Ph¹+
?
L.G.C.
L.A.
Eritrocitoză alternativ cu anemie feriprivă posthemoragică
T.H. ⇌ P.V.
Fibroză medulară
M.M.M.
L.A.
Splenomegalie
Citoliză→hiperuricemie→gută

Diagnostic: clinic triada: hemoragii + tromboembolii + splenomegalie;
sanguin triada: trombocitemie + neutrofilie + anemie feriprivă;
medular: panmieloză cu megacariocitoză

Tratament: specific: (P^{32} sau chimioterapie);
nespecific: masă eritrocitară, Fe, inhibitori ai xantinoxidazei;
eroare majoră: splenectomia!

Evoluţie: 1—5 ani

Fig. 6.3. — Schema trombocitemiei hemoragice.

terapia. Tratamentul este obligatoriu chiar în cazurile incipiente, întrucît boala are o evoluţie progresivă şi se începe cînd numărul de trombocite este $> 1\,000\,000$/mmc. Atunci cînd apar complicaţii hemoragice şi/sau trombotice sau la bolnavi în vîrstă, cu tulburări cardio-vasculare, instituirea terapiei se face chiar dacă numărul de trombocite este $< 1\,000\,000$/mmc.

Fosforul radioactiv (P^{32}) se administrează în doze mai mici (3—5 mCi) decît în P.V. Primul efect este asupra trombocitelor, cu maximum de scădere la 30—50 zile. Scăderea leucocitelor este variabilă. Efectul asupra eritrocitelor depinde de gradul de eritrocitoză sau de anemie post-hemoragică. În primul caz, scăderea eritrocitelor este maximă după 3—4 luni. În al doilea caz reducerea trombocitelor opreşte sîngerările şi eritrocitele pot creşte chiar peste nivelurile normale. P^{32} este agentul mielosupresiv cu acţiunea cea mai rapidă. În consecinţă, el trebuie să fie preferat cînd sîntem obligaţi să scădem rapid numărul de trombocite, ca în cazurile de T.H. splenectomizate şi în iminenţa de tromboză.

Chimioterapia se poate face cu Citosulfan, Alkeran, Sarcolyzină, Leukeran, Pyrimethamină (Daraprim) (pentru scheme şi doze, vezi P.V.). Se pot obţine remisiuni de bună calitate cu durată variabilă. Scăderea numărului de trombocite este urmată de diminuarea şi oprirea hemoragiilor.

Pyrimethamina este un medicament cu acţiune antimalarică şi antifolică. Dozele variază în raport cu numărul de trombocite. De exemplu, la un număr de 4 000 000—6 000 000/mm^3 este nevoie de o doză zilnică de 50 mg, timp de mai multe săptămîni, şi o doză de întreţinere de 25 mg/zi, sau pe săptămînă. Anemia megaloblastică, care poate să apară după acest medicament, răspunde la acid folic în doze uzuale.

Tratamentul simptomatic cuprinde *transfuzia de masă eritrocitară* pentru anemia severă, Fe pentru componenta feriprivă şi un *inhibitor al xantin oxidazei (Milurit)* pentru hiperuricemie.

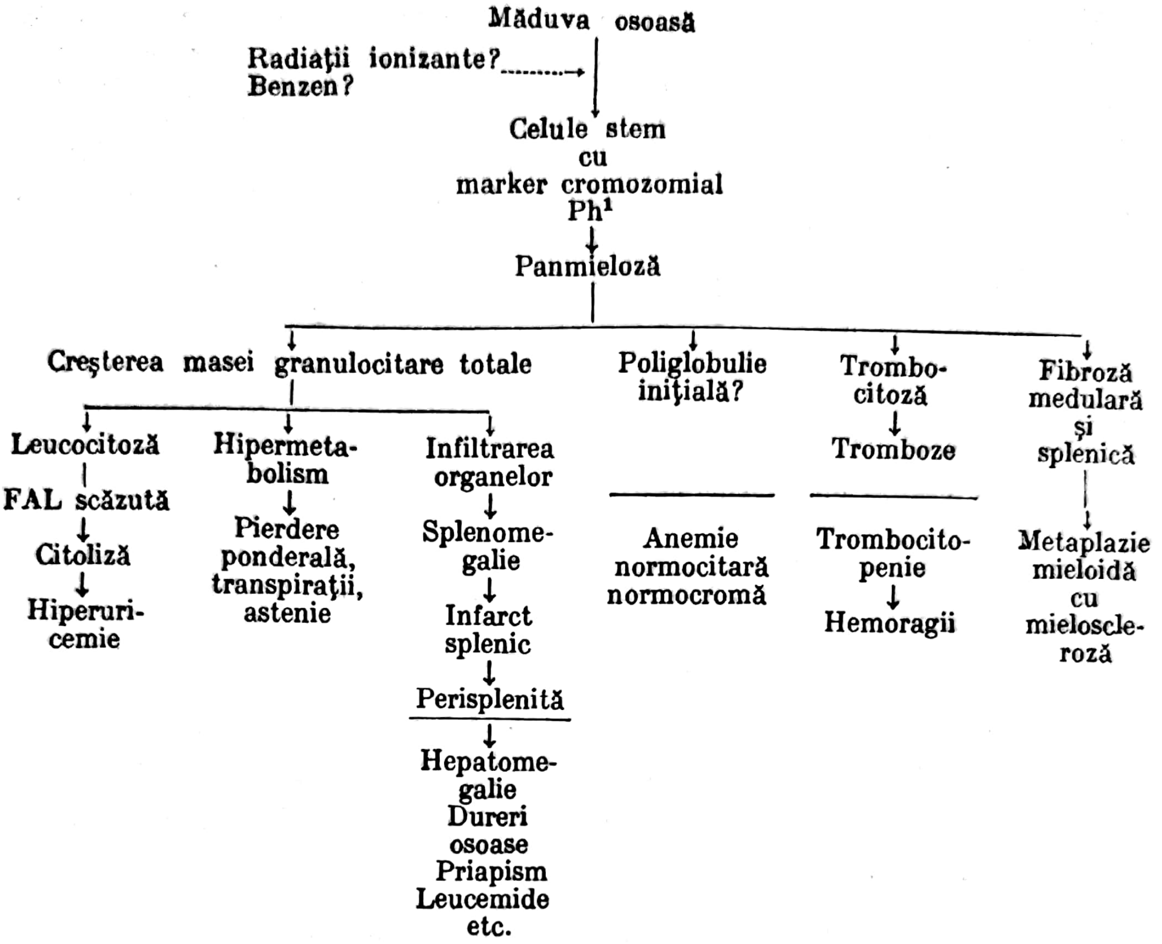
Recent, s-a atras atenţia asupra faptului că splenectomia la bolnavii cu T.H. are efecte dezastruoase. Numărul de trombocite creşte de 5—10 ori sau peste. Numărul mare de trombocite persistă indefinit şi după o perioadă de timp pot să apară sîngerări digestive, acute sau cronice, sau fenomene trombo-embolice. Splenectomia transformă o trombocitemie relativ benignă într-o trombocitemie hemoragică severă.

Boala durează între 1—5 ani. Exitusul se produce prin accidente trombotice (tromboza venei splenice la 1/3 din cazuri) sau hemoragice, mai rar prin M.M.M. sau L.A.

6.8. LEUCEMIA GRANULOCITARĂ CRONICĂ

Leucemia granulocitară cronică (L.G.C.) este o boală mieloproliferativă cronică caracterizată prin creşterea excesivă a producţiei de granulocite în teritoriile intramedulare şi extramedulare ale hematopoiezei. Cadrul nosologic al acestei entităţi este net conturat prin existenţa a doi markeri biologici: unul citogenetic şi altul citochimic. Markerul citogenetic este reprezentat de prezenţa unui cromozom anormal — cromozomul Philadelphia (Ph^1). Markerul citochimic este reprezentat de scăderea fosfatazei alcaline din neutrofilele mature (FAL). Rarele cazuri de L.G.C. Ph^1 negative au un tablou clinic atipic, evoluţie scurtă şi rezistenţă la tratament. În urină ele prezintă o enzimă hidrolitică numită muramidază.

Baze etio-patogenice şi clinice. În unele cazuri se pot pune în evidenţă antecedente cu caracter etiologic şi anume expunerea la radiaţii ionizante sau benzen. Tulburarea majoră a bolii este creşterea masei granulocitare totale (MGT), care este responsabilă de majoritatea semnelor bolii (fig. 6.4). Tabloul clinic este dominat de splenomegalie. La aceasta se asociază hepatomegalie, dureri osoase şi semne de creştere a metabolismului (pierdere ponderală, transpiraţii, astenie etc.). Numărul de leucocite este foarte mare (100 000—250 000/mmc), uneori poate să ajungă la 1 000 000/mmc. Majoritatea celulelor sînt neutrofile mature, iar restul granulocite imature. Mieloblaştii şi promielociţii sînt puţini ($<5\%$). Bazofilele sînt constant crescute (2—5%) şi reprezintă un semn important pentru diagnostic. La bolnavii anemici se pot găsi pe frotiul de sînge eritroblaşti. Trombocitele sînt normale sau crescute (600 000—1 000 000/mmc). Măduva osoasă are celularitate crescută, predominant pe seria granulocitară. Acidul uric din ser şi din urină este constant crescut, datorită turnover-ului exagerat al acizilor nucleici. Aceasta explică pericolul litiazei renale şi al nefropatiei urice în cursul tratamentului citolitic.


Măduva osoasă
Radiații ionizante?
Benzen?
Celule stem cu marker cromozomial Ph¹
Panmieloză
Creşterea masei granulocitare totale
Poliglobulie inițială?
Trombocitoză
Fibroză medulară şi splenică
Leucocitoză
FAL scăzută
Citoliză
Hiperuricemie
Hipermetabolism
Pierdere ponderală, transpirații, astenie
Infiltrarea organelor
Splenomegalie
Infarct splenic
Perisplenită
Hepatomegalie
Dureri osoase
Priapism
Leucemide
etc.
Tromboze
Anemie normocitară normocromă
Trombocitopenie
Hemoragii
Metaplazie mieloidă cu mieloscleroză

Diagnostic: splenomegalie, leucocitoză (granulocitoză, granulocite imature, bazofile), FAL scăzută, trombocitoză, Ph^1 prezent (90% din cazuri).

Tratament: chimioterapie (busulfan), radioterapie (iradierea splinei); alți agenți: dibromomanitol, hidroxiureea, ciclofosfamidă, L-fenilalanin muştar; alte metode: leucafereza, splenectomia, chimioterapia agresivă, imunoterapia; faza de metamorfozare: vezi L.A. mieloblastică.

Evoluție: durata medie de supraviețuire 2,4 ani fără tratament, 2,7 ani cu radioterapie, 3,5 ani cu busulfan, > 7 ani cu chimioterapie + imunoterapie.

Fig. 6.4 Schema leucemiei granulocitare cronice.

Complicațiile frecvente sînt legate de creşterea enormă a splinei, care produce fenomene de compresiune. Tromboze pot să apară în splină, ficat, corpi cavernoşi (priapism) etc. Uneori, apar semne neurologice de compresie sau de hemoragie prin infiltrarea leucemică a sistemului nervos central.

Leucemia granulocitară cronică are o evoluție bifazică: 1) faza cronică şi 2) faza finală, de acutizare, sau de metamorfozare. Faza de metamorfozare se caracterizează prin: mieloblaşti şi promielociți > 30% în sînge, febră în absența infecției, anemie, trombopenie şi leucocitoză persistentă, care nu cedează la tratament, reduplicarea cromozomului Ph^1, aneuploidie.

Tratament. Scopul tratamentului este reducerea masei granulocitare totale (MGT) printr-o terapie de atac, prevenirea unei creşteri ulterioare printr-o terapie de întreţinere şi întîrzierea metamorfozării bolii. Pentru reducerea MGT metodele eficace sînt chimioterapia şi radioterapia.

Chimioterapia se poate face cu *Busulfan (Myleran, Citosulfan)*, *Dibromomanitol*, *Hidroxiuree*, *Ciclofosfamida*, *L-fenilalanin muştar*, *6-mercaptopurină*, *Chlorambucil*, *Demecolcină* etc.

Busulfanul a fost considerat, pînă recent, agentul terapeutic de elecţie, datorită următoarelor avantaje: efect favorabil la majoritatea bolnavilor, supravieţuire mai prelungită, relaţie strînsă doză—lecocitoză, simplitate de administrare (tabelul 6.IV). Tratamentul se începe la bolnavii cu simptomatologie clinică evidentă, imediat după stabilirea diagnosticului. La bolnavii asimptomatici cu leucocitoză < 50 000/mmc şi splenomegalie moderată tratamentul nu se începe imediat după stabilirea diagnosticului, ci după o perioadă de observaţie (de cîteva săptămîni sau luni), în care timp se stabileşte ritmul de progresie al bolii. Se vor avea în vedere oscilaţiile ciclice ale numărului de lecucocite. În ultimul timp s-a atras atenţia asupra faptului că în ceea ce priveşte toxicitatea, doza zilnică este mai importantă decît doza totală. Ca atare, doza zilnică nu trebuie să depăşească 6 mg. Medicamentul are o perioadă de latenţă de 10—14 zile care nu trebuie interpretată, eronat, ca o rezistenţă la tratament. În această perioadă numărul de leucocite poate să crească, dar doza zilnică nu trebuie modificată. Dispariţia simptomelor şi reducerea în dimensiuni a splinei şi ficatului se produc paralel cu scăderea numărului de leucocite. În sînge, mieloblaştii dispar primii, urmaţi de promielociţi şi mielo-

Tabelul 6.IV

Busulfanul: agent de elecţie pentru tratamentul leucemiei granulocitare cronice

Busulfan (1, 4-dimetansulfoniloxibutan); preparate comerciale: Myleran, Citosulfan; sintetizat în 1953; tablete a 2 mg.

Mecanism de acţiune: similar cu al celorlalţi agenţi alchilanţi (compuşi capabili să înlocuiască un atom de hidrogen printr-un radical alkyl); acţiune predominantă asupra seriei granulocitare.

Calea de administrare: per os, dimineaţa, cu 1—2 ore înainte de micul dejun, în doză unică.

Doza de atac: 4—6 mg/zi (0,065—0,1 mg/kg/zi); efectele apar după o perioadă de cumulare de 10—14 zile; doza se reduce treptat, în raport cu scăderea numărului de leucocite; efectele continuă 1—6 săptămîni după oprirea administrării, care se face cînd leucocitele ajung la 10 000/mmc.; control clinic şi hematologic la 7 zile iniţial, la 2 zile cînd leucocitele ajung la 20 000/mmc. şi la 1—2 luni în timpul remisiunii.

Doza de întreţinere: 2—6 mg/săptămînă numai dacă timpul de dublare a leucocitelor este scurt (30—60 zile); dacă timpul de dublare este lung (150—200 zile) se aplică o schemă intermitentă, cu reluarea curei cînd numărul de leucocite atinge 50 000/mmc.

Rezultate: remisiuni la majoritatea bolnavilor cu durată variabilă (săptămîni — ani), durata medie de supravieţuire 3,5 ani.

Efecte secundare: hipoplazie medulară, sindrom similar cu boala Addison, fibroză pulmonară interstiţială, amenoree, impotenţă sexuală, toxic pentru făt cînd se administrează la femeia gravidă, displazie citologică în diverse organe.

cite. La sfîrşitul tratamentului formula leucocitară poate fi perfect normală cu excepţia persistenţei unei bazofilii. Paralel cu numărul de leucocite se reduce şi numărul de trombocite. Valorile eritrocitare se ameliorează după tratament. Se atrage atenţia asupra faptului că efectele Busulfanului continuă 1—6 săptămîni după întreruperea tratamentului. În consecinţă, este prudent să se oprească administrarea medicamentului cînd numărul de leucocite ajunge la 10 000/mmc. După obţinerea remisiunii se pune problema dacă se adoptă o schemă terapeutică intermitentă sau de întreţinere. În schema intermitentă se urmăreşte bolnavul la intervale de 1—2 luni. Reluarea curei se face cînd apar semne clinice de boală şi numărul de leucocite atinge 50 000/mmc. În cura de întreţinere a remisiunii se administrează doze mici de medicament, perioade indefinite de timp. Pînă în prezent, nu există date care să indice care din cele două metode este superioară în ceea ce priveşte reducerea complicaţiilor, debutul metamorfozării bolii sau prelungirea vieţii. În orice caz se ştie că terapia de întreţinere nu grăbeşte apariţia rezistenţei la Busulfan. O metodă de selecţionare a bolnavilor pentru cura intermitentă sau de întreţinere este calcularea timpului de dublare a numărului de leucocite (fig. 6.5). Pacienţilor cu un timp de dublare lung (150—200 zile) li se poate aplica terapia intermitentă. Cei cu un timp de dublare scurt (30—60 zile) vor face tratament de întreţinere. În timpul evoluţiei bolii timpul de dublare tinde să devină progresiv mai scurt. Tratamentul cu Busulfan îmbunătăţeşte starea bolnavilor dar nu prelungeşte semnificativ durata medie de supravieţuire (3,5 ani comparativ cu 2,6 ani la bolnavii netrataţi). Există şi cazuri cu supravieţuire lungă (15—20 de ani). Se obţin remisiuni care pot dura mai multe luni sau ani, cu reluarea unei activităţi normale. La unii bolnavi tratamentul cu Busulfan se întrerupe din cauza apariţiei unor efecte secundare cum sînt: hipoplazia medulară, sindrom similar cu boala Addison, fibroză pulmonară interstiţială, amenoree, impotenţă, cataractă, nevrite sau polinevrite. Spre deosebire de pigmentarea cutanată, sindromul pseudo-addisonian este mai rar dar mai sever. El se caracterizează, pe lîngă hiperpigmentare, prin anorexie, pierdere ponderală şi hipotensiune. Continuarea terapiei cu Busulfan poate duce la

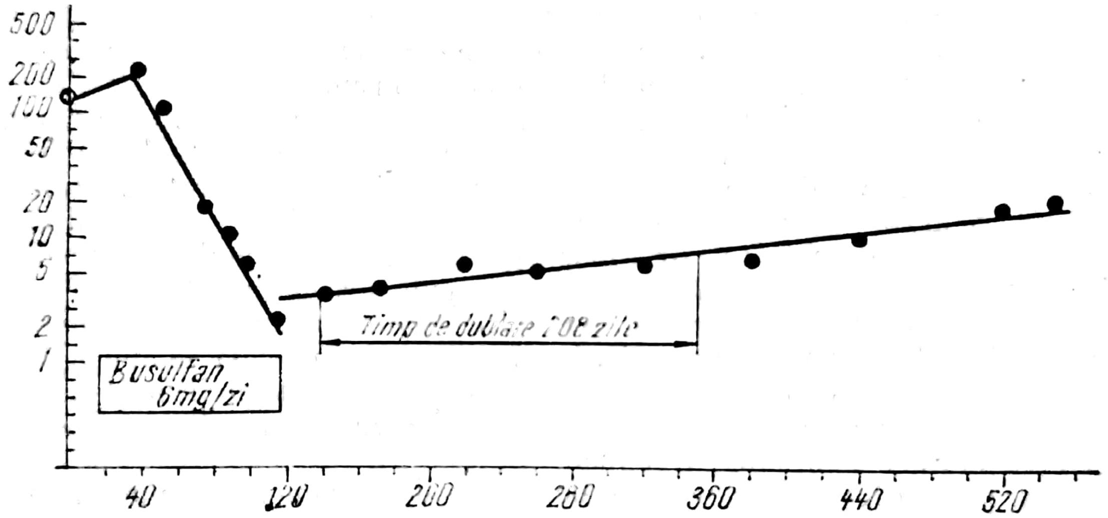


Fig. 6.5. — Modificarea numărului de leucocite la un bolnav cu leucemie granulocitară cronică tratat cu busulfan.

slăbire severă şi exitus. Fibroza pulmonară interstiţială este o complicaţie rară dar potenţial letală. Oprirea Busulfanului şi tratamentul cu corticosteroizi pot înlătura această complicaţie. Cînd apar fenomene toxice sau se instalează rezistenţa la Busulfan se recurge la alţi agenţi chimioterapici.

Dibromomanitolul (Myelobromol) este un agent alchilant cu proprietăţi concomitente de antimetabolit. Se administrează în doze de 125—250 mg/zi, cu pauze, ajungîndu-se pînă la o doză totală de 6—8 g. Remisiunile apar la un interval de aproximativ 3 luni. Este necesar tratament de întreţinere. Trombocitopenia obligă frecvent să se întrerupă cura.

Hidroxiureea (HOU) este un antimetabolit, inhibitor al sintezei ADN. Se administrează în doze zilnice de 30—50 mg/kg. Necesită terapie de întreţinere. Poate produce tulburări digestive. Remisiunile sînt similare cu cele obţinute cu Dibromomanitol.

Ciclofosfamida (Endoxan) poate fi luată în discuţie în cazurile în care trombocitopenia împiedică utilizarea Busulfanului. Rezultatele obţinute sînt net inferioare celor produse de Busulfan.

L-fenilalanin muştarul se poate administra în doze de 2—6 mg sau 10 mg/zi în funcţie de preparat. După 10—14 zile leucocitele scad, iar doza trebuie redusă. Este necesar tratament de întreţinere.

Celelalte medicamente *(6-mercaptopurina, Chlorambucilul, Demecolcina)* dau rezultate variabile şi sînt mult inferioare Busulfanului.

Radioterapia cuprinde iradierea splinei sau iradierea extracorporeală. *Iradierea splinei* se face cu doze totale care variază între 600—1 000 R. Un studiu comparativ între rezultatele iradierii splenice şi ale tratamentului cu Busulfan a arătat că media de supravieţuire este mai lungă la grupul tratat cu Busulfan, deşi incidenţa crizei blastice este similară în ambele grupe. Iradierea splinei rămîne o metodă de obţinere rapidă a scăderii splinei în cazurile rezistente la Busulfan. Tumorile leucemice osoase, uneori foarte dureroase, răspund bine la iradierea cu raze X. Iradierea extracorporeală se aplică numai în cazuri speciale în care agenţii chimioterapici sînt contraindicaţi (exemplu: sarcina). Tratamentul cu fosfor radioactiv (P^{32}) nu dă rezultate superioare celor obţinute prin iradierea splinei.

Recent, au fost experimentate noi forme de tratament şi anume: leucafereza, splenectomia, chimioterapia agresivă şi imunoterapia.

Leucafereza poate duce la o reducere a numărului de leucocite cu 18—53%. Metoda nu este eficientă ca tratament unic.

Splenectomia este indicată în cazurile cu trombocitopenie, după tratament prelungit cu Busulfan. A doua indicaţie este apariţia fazei de metamorfozare. Se poate obţine o ameliorare temporară dar există pericolul complicaţiilor postoperatorii (trombo-embolii). A treia indicaţie este prevenirea crizei blastice. Aceasta se bazează pe ipoteza că splina ar fi locul în care începe metamorfozarea. Splenectomia precoce, imediat după prima remisiune prin chimioterapie, se pare că întîrzie metamorfozarea şi prelungeşte media de supravieţuire cu aproximativ 6 luni.

Chimioterapia agresivă are ca scop eradicarea celulelor leucemice Ph^1 pozitive. Busulfanul nu poate fi folosit în acest scop. Sînt în experimentare clinică scheme complexe formate din radioterapie splenică urmată de splenectomie, chimioterapie intensivă cu *Cytosin-arabinozidă* (ARA-C) şi *Thioguanină* (TG) şi tratament de întreţinere cu diverse medicamente. În 25% din cazuri s-a obţinut dispariţia cromozomului Ph^1 perioade de 6 luni pînă la 2 ani.

Imunoterapia are ca scop prevenirea metamorfozării (acutizării) bolii. Ea se aplică după chimioterapia convențională. Se folosesc linii celulare leucemice, cultivate și vaccinări repetate cu BCG. Supraviețuirea medie a bolnavilor imunizați (peste 7 ani) a fost dublă în comparație cu a bolnavilor neimunizați (3,5 ani).

Rezultatele diverselor metode de tratament sînt ilustrate de durata medie de supraviețuire care este de 2,4 ani la bolnavii netratați, 2,7 ani la cei tratați cu iradiere, 3,5 ani la cei tratați cu Busulfan și peste 7 ani la cei la care, la chimioterapie s-a asociat imunoterapia.

Faza de metamorfozare se tratează cu scheme similare celor utilizate în leucemia acută mieloblastică. Rezultatele obținute nu sînt satisfăcătoare.

În cursul chimio sau radioterapiei, pentru a preveni complicațiile hiperuricemiei, se recomandă administrarea concomitentă a unui inhibitor al xantin-oxidazei (Allopurinol sau Milurit), 100—600 mg/zi și creșterea ingestiei de lichide (2—4 l/zi).

6.9. METAPLAZIA MIELOIDĂ CU MIELOSCLEROZĂ

Metaplazia mieloidă cu mieloscleroză (MMM) este o boală mieloproliferativă cronică, caracterizată prin coexistența a două procese: a) producție crescută de celule hematopoietice și b) producție crescută de celule stromale (fibroblaști, osteoblaști).

Baze etio-patogenice și clinice. Cele două tulburări celulare de bază au loc atît în teritoriile intramedulare cît și în cele extramedulare ale hematopoiezei. Succesiunea lor explică evoluția bolii în două stadii: unul de mieloproliferare și altul de insuficiență medulară. În ceea ce privește semnificația metaplaziei mieloide s-au emis două ipoteze: după prima ipoteză, ea ar fi compensatorie pentru insuficiența medulară; după a doua, ea ar fi o parte din procesul mieloproliferativ general. În prezent, al doilea punct de vedere este aproape general acceptat. În figura 6.6 se prezintă, schematic, relația dintre modifi-

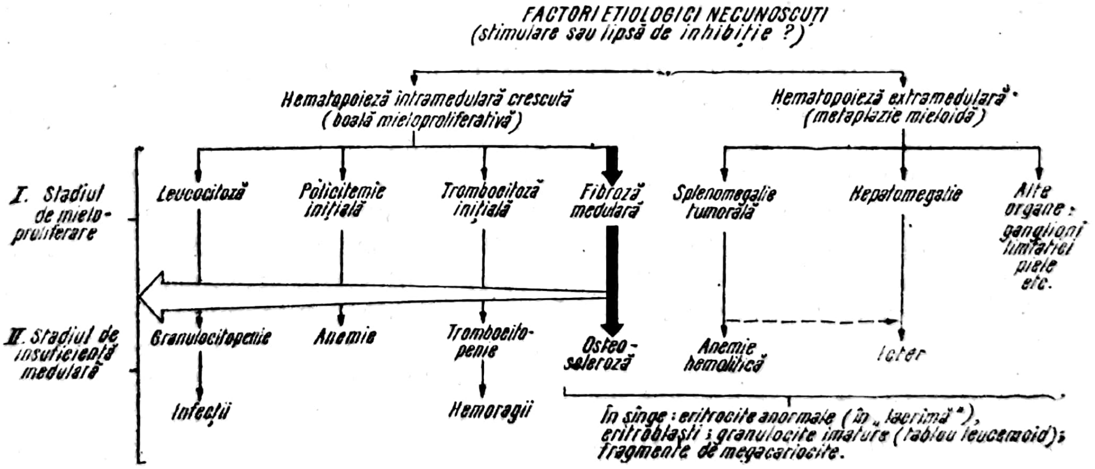

FACTORI ETIOLOGICI NECUNOSCUȚI
(stimulare sau lipsă de inhibiție ?)
Hematopoieză intramedulară crescută
(boală mieloproliferativă)
Hematopoieză extramedulară
(metaplazie mieloidă)
I. Stadiul de mieloproliferare
II. Stadiul de insuficiență medulară
Leucocitoză
Policitemie inițială
Trombocitoză inițială
Fibroză medulară
Splenomegalie tumorală
Hepatomegalie
Alte organe: ganglioni limfatici piele etc.
Granulocitopenie
Anemie
Trombocitopenie
Osteoscleroză
Anemie hemolitică
Icter
Infecții
Hemoragii
În sînge: eritrocite anormale (în „lacrimă"), eritroblaști; granulocite imature (tablou leucemoid); fragmente de megacariocite.

Fig. 6.6. — Schema metaplaziei mieloide cu mieloscleroză.

cările citologice de bază şi semnele clinice de laborator. Tulburarea de bază este proliferarea hematopoietică simultană intramedulară şi extramedulară. Iniţial măduva osoasă este hiperplazică pe toate seriile (panmieloză). Hiperplaziei medulare îi corespunde în sînge o creştere a numărului de granulocite, eritrocite şi trombocite (pancitoză). Hematopoieza extramedulară (metaplazia mieloidă) se manifestă în splină, ficat şi alte organe (ganglioni limfatici, suprarenale, piele etc.). Ea explică splenomegalia, hepatomegalia, anemia hemolitică cu icter şi modificările celulare din sînge (tabloul leuco-eritroblastic). Fenomenul a fost explicat prin eliberarea prematură a celulelor imature din teritoriile de hematopoieză extramedulară. Aceasta este prima fază din evoluţia M.M.M., faza de mieloproliferare. În a doua fază panmieloza scade gradat pentru a fi înlocuită cu ţesut fibros. Rămîn insule restrînse de celule medulare, megacariocitele dispar ultimele. În ţesutul fibros poate să se formeze os nou după modelul osului de membrană. Fibroza medulară este responsabilă de producerea anemiei, granulocitopeniei şi trombocitopeniei cu semnele clinice corespunzătoare (sindrom anemic, infecţios şi hemoragic). Radiologic, la unele oase se poate observa o îngustare a cavităţii medulare şi o creştere a densităţii osului în zonele spongioase. Aceasta este faza de insuficienţă medulară.

Tratament. În *stadiul mieloproliferativ* este preferabil să avem o atitudine terapeutică rezervată. Chimioterapia sau radioterapia pot accelera trecerea în stadiul de insuficienţă medulară. Totuşi, în cazurile cu splenomegalie tumorală, dureroasă şi compresivă şi/sau cu trombocitoză şi pericol de tromboze, se pot încerca iradierea splinei sau chimioterapia. *Iradierea splinei*, cu doze mici, pe polul inferior, poate produce reducerea dimensiunilor şi a simptomelor asociate cu splenomegalia. Dintre agenţii chimioterapici cel mai des utilizat este Busulfanul, în doze de 2—4 mg/zi, timp de 2—3 săptămîni.

În *stadiul de insuficienţă medulară* tratamentul este simptomatic. Transfuziile de eritrocite reprezintă singura metodă de corectare a anemiei severe prin eritropoieză insuficientă. Pentru a evita hemosideroza trebuie să limităm cantităţile de sînge la minimum necesar pentru a aduce Ht la 25% şi Hb. la 8 g/100 ml. Corticosteroizii sînt utili în cazurile cu mecanism hemolitic sau cu sindrom hemoragic prin trombocitopenie. Ei scad necesitatea transfuziilor de sînge, ameliorează manifestările hemoragice şi uneori îmbunătăţesc funcţia medulară. *Androgenii* pot fi utili la pacienţii a căror anemie este produsă prin insuficienţă medulară. Eritropoietina este crescută de androgeni şi duce la apariţia în măduva osoasă a unui număr mai mare de precursori eritrocitari cu maturaţie accelerată. Se folosesc preparate injectabile i.m. (*Propionat* sau *Enantat de testosteron*) în doze de 300—600 mg/săptămînă timp de 3—6 luni, sau preparate per os (*Metiltestosteron* 150—200 mg/zi; *Oxymetholon* 100—200 mg/zi) timp de 4—6 luni. Tratamentul este limitat de consecinţele terapiei intensive cu androgeni (accentuarea splenomegaliei şi hepatomegaliei, edeme, stază biliară, accentuarea pilozităţii etc.). *Splenectomia* trebuie precedată de un studiu izotopic pentru a aprecia distrucţia celulară de la acest nivel. Indicaţiile pentru splenectomie sînt: a) splenomegalie marcată cu fenomene compresive şi infarcte repetate; b) hipersplenism (sechestrare şi distrugere de eritrocite, granulocite şi trombocite); c) hemoragii din varice esofagiene şi creşterea volumului plasmatic. Splenectomia este contraindicată în cazurile în care studiile de ferochinetică arată că splina este principalul organ al eritropoiezei. Mortalitatea postoperatorie este aproape nulă. După splenectomie dispar fenomenele mecanice şi durerile, scade necesitatea de transfuzie, se ameliorează valorile eritrocitare, granulocitare şi trombocitare, volumul plasmatic revine la normal. Complicaţiile posibile sînt abcesul subfrenic, guta acută, trombozele repetate, hepatomegalia tumorală. Atitudinea terapeutică după splenectomie se bazează pe aceleaşi principii ca la bolnavii nesplenectomizaţi. În cazurile de eritrocitoză se face flebotomie, în cele în care se produce o creştere marcată a leucocitelor şi trombocitelor este indicată chimioterapia. *Acidul folic şi Fe* sînt necesare în cazurile de deficit. În cazurile cu hiperuricemie se folosesc *inhibitori ai xantinoxidazei (Allopurinol, Milurit* 100—600 mg/zi), hidratare şi alcalinizarea urinii pentru prevenirea gutei şi litiazei renale.

În general, tratamentul nu influenţează spectacular evoluţia bolii sau durata de supravieţuire dar poate să reechilibreze tulburări severe pentru perioade de cîteva luni sau cîţiva ani.

6.10. **LEUCEMIA ACUTĂ**

Leucemia acută (LA) este o boală neoplazică a ţesutului sanguin, caracterizată prin oprirea în diferenţiere şi/sau maturaţie a celulelor hematopoietice, infiltraţia măduvei osoase şi a altor organe cu aceste celule anormale (leucoblaşti), insuficienţă medulară globală cu triada: anemie, neutropenie şi trombopenie. Baza citologică a bolii este foarte variată dar, tabloul clinic este relativ unic şi dominat de trei sindroame: anemic, infecţios şi hemoragic.

Baze patogenice şi clinice. Se presupune că stimulul leucemic acţionează asupra unei singure celule sau grup de celule. „Maşinăria" genetică şi metabolică a acestor celule este modificată. Mare parte din celulele leucemice prezintă anomalii cromozomiale, care pot constitui un marker biologic. Cuibul de celule anormale cucereşte treptat teritorii noi. Începe o competiţie topografică şi biologică între celulele leucemice şi normale. Colonia (clona) de celule maligne, care se dezvoltă local, trimite mesageri la distanţă în diverse organe. Majoritatea simptomelor şi semnelor pot fi explicate prin: a) infiltraţia cu celule leucemice a diverselor organe şi b) insuficienţa medulară globală, manifestată prin triada: anemie (astenie, paloare), neutropenie (infecţie, febră) şi trombopenie (hemoragie) (fig. 6.7).

La tabloul clinic, relativ unic, corespunde o varietate de tipuri citologice. Practic, este util să împărţim tipurile citologice de LA în două grupuri: grupul limfoid, cu tipul leucemie acută limfoblastică (LAL) şi grupul mieloid, cu tipul leucemie acută mieloblastică (LAM). Din ultimul grup fac parte varietăţile citologice promielocitară, mieloblasto-monocitară, monocitară şi eritro-leucemia (sindromul Di Guglielmo). Împărţirea LA în două grupe citologice principale se face pe baza a patru factori: gradul de infiltraţie a măduvei osoase, heterogenitatea biologică, vîrsta bolnavilor şi răspunsul la tratament. În LAL insuficienţa medulară este „secundară" unei proliferări de celule anormale în măduva osoasă. În contrast cu aceasta, în grupul LAM insuficienţa medulară este „primară", întrucît procesul leucemic interesează înseşi celulele medulare. LAL este o boală relativ „omogenă", în ceea ce priveşte tabloul citologic şi evoluţia naturală a bolii. În grupul LAM, la varietatea de tipuri citologice corespunde o mare diversitate în evoluția naturală a bolii. În ceea ce privește vîrsta bolnavilor LAL reprezintă peste 85% din cazurile de LA la bolnavii < 15 ani, în timp ce LAM reprezintă peste 85% din cazurile de LA la bolnavii > 15 ani. Răspunsul la tratament este mai bun în LAL decît în LAM și, indiferent de tipul citologic, el este mai bun la copil decît la adult.

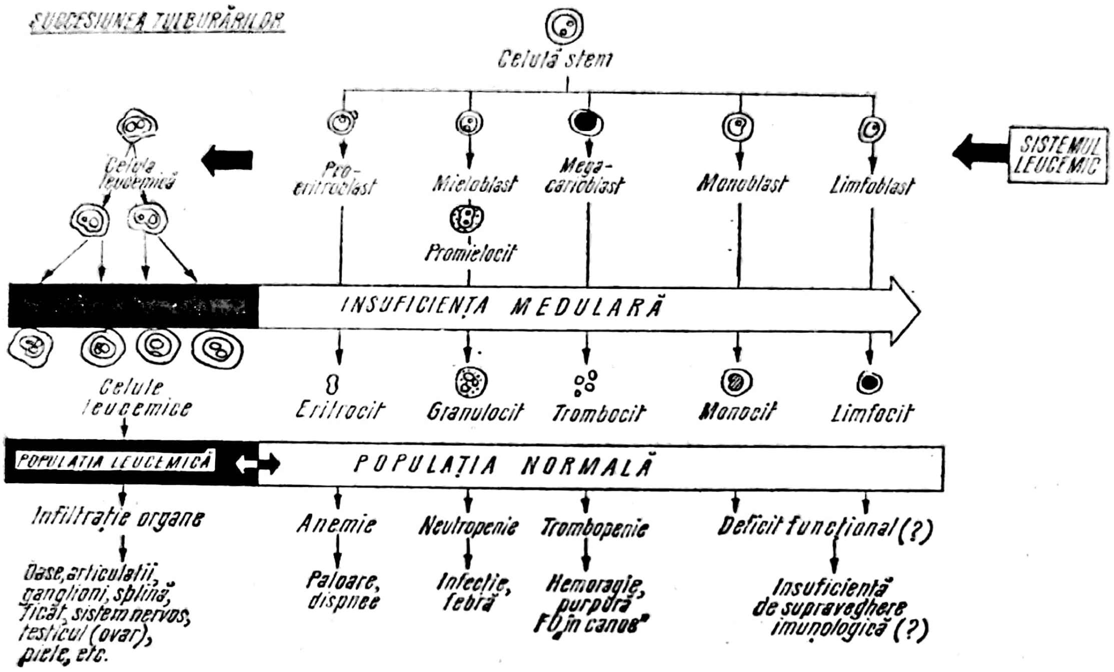

SUCCESIUNEA TULBURĂRILOR
Celulă stem
Celula leucemică
Pro-eritroblast
Mieloblast
Mega-cariobIast
Monoblast
Limfoblast
SISTEMUL LEUCEMIC
Promielocit
INSUFICIENȚA MEDULARĂ
Celule leucemice
Eritrocit
Granulocit
Trombocit
Monocit
Limfocit
POPULAȚIA LEUCEMICĂ
POPULAȚIA NORMALĂ
Infiltrație organe
Oase, articulații, ganglioni, splină, ficat, sistem nervos, testicul (ovar), piele, etc.
Anemie
Paloare, dispnee
Neutropenie
Infecție, febră
Trombopenie
Hemoragie, purpură F.O. „în canos"
Deficit funcțional (?)
Insuficiență de supraveghere imunologică (?)

Fig. 6.7. — Schema leucemiei acute.

Tratament. Scopul tratamentului este reducerea numărului de celule leucemice prin chimioterapie și ameliorarea insuficienței medulare prin terapie de substituție și simptomatică, îndepărtarea maselor tumorale localizate, prin chirurgie și radioterapie, eradicarea restului de celule leucemice, care rămîn după chimioterapie, prin imunoterapie. Principiile de tratament se bazează pe cunoașterea biologiei celulei leucemice, a mijloacelor de apărare ale organismului și a mecanismului și locului de acțiune a agenților antileucemici în diversele faze ale ciclului mitotic (fig. 6.8). Tratamentul LA cuprinde măsuri terapeutice generale și speciale. *Măsurile generale* sînt reprezentate de perfuziile de sînge și de cele ce se adresează manifestărilor hemoragice, profilaxiei și tratării infecțiilor. Transfuziile de sînge, care au la activul lor cîteva remisiuni în lipsa oricărei terapii specifice, sînt indicate cînd predomină anemia și în acest caz se preferă perfuzia de concentrat eritrocitar sau de eritrocite spălate, pînă cînd se ajunge la valori ale Hb în jur de 10 g%. Folosirea sîngelui proaspăt, care conține trombocite și factori de coagulare, ameliorează și tendința la hemoragii. Exsanguinotransfuzia, propusă de Bessis, a permis obținerea unor remisiuni de scurtă durată, dar din cauza eficacității sale relative și a dificultăților de efectuare nu a intrat în practică. Manifestările hemoragice ce apar în cursul LA au mecanisme patogenice variate şi vor fi tratate în raport cu acestea:

— în trombocitopenii: transfuzii de sînge proaspăt şi în ultimă instanţă transfuzii de concentrate trombocitare;

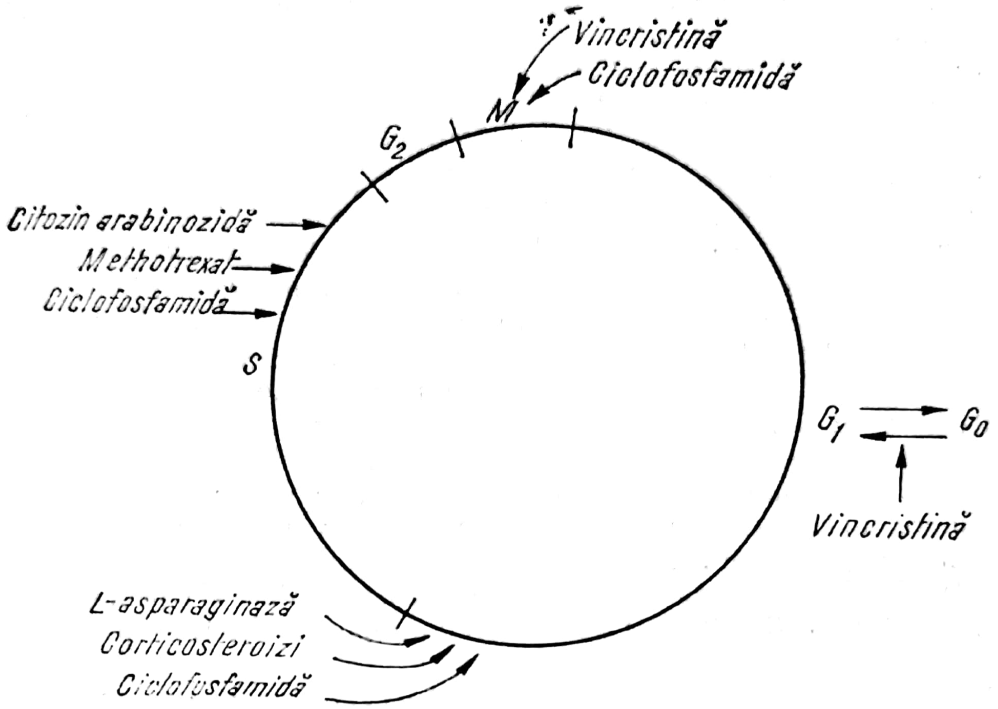


Fig. 6.8. — Acţiunea agenţilor antileucemici în diversele faze ale ciclului celular (B.C. Lampkin 1972)

— în hiperfibrinoliză: Acid epsilon-aminocaproic, la început 5—10 g i.v. sau peroral, urmat de 1—2 g/ oră (în perfuzie) pînă la încetarea hemoragiei sau Trasylol (50 000—200 000 U);

— în fibrinogenopenie: Fibrinogen (2—4 g pe zi);

— în coagularea difuză intravasculară: Heparină 15 000 UI în perfuzie, la 12 ore interval, pînă la ameliorarea factorilor II, V şi VIII ai coagulării.

Cînd este posibil şi un tratament local, el va fi efectuat cu pansamente compresive şi aplicări de hemostatice (Trombină; bureţi de fibrină, Gelaspon).

Pentru prevenirea infecţiilor, se vor folosi măsuri riguroase de igienă a cavităţii bucale, pielii, de evitare a contaminărilor infecţioase (s-au realizat şi unităţi sterile de tratament). Tratarea infecţiilor se va face iniţial cu antibiotice de tip Penicilină, Streptomicină şi numai ulterior şi în raport cu antibiograma, cu antibiotice cu spectru larg, asociate cu antifungice (Stamicin), riscul de infecţie cu fungi fiind mare la aceşti bolnavi.

Măsurile speciale sînt reprezentate de citostatice şi corticosteroizi. În raport cu modul lor de folosire în cursul evoluţiei bolii, se împart în două grupe:

— substanţe cu acţiune predominantă în inducerea remisiunii: Vincristina, Rubidomicina (Daunomicina), Citosinarabinosida, l-asparaginaza, corticoizii şi

— substanţe cu acţiune predominantă în întreţinerea remisiunii: Metotrexat, 6-Mercaptopurina, Ciclofosfamida.

Au fost propuse şi se folosesc diverse scheme de tratament, care asociază întotdeauna mai multe medicamente şi care urmăresc întîi obţinerea remisiunii şi apoi întreţinerea ei.

Pentru ca o remisiune să fie considerată completă trebuie să îndeplinească următoarele criterii (stabilite de Leukemia Chemotherapy Cooperative Study Group A):

clinic: dispariţia semnelor de LA;

în măduvă: scăderea celulelor blastice neleucemice sub 5% şi a limfocitelor sub 20% cu eritro- granulo- şi trombocitopoieză normală;

în sîngele periferic: Hb $>$ 11 g, granulocite $>$ 1 500/mm^3, trombocite $>$ 100 000/mm^3 şi absenţa de celule blastice.

În figura 6.9 se prezintă o schemă de bază pentru *tratamentul specific al LAL*.

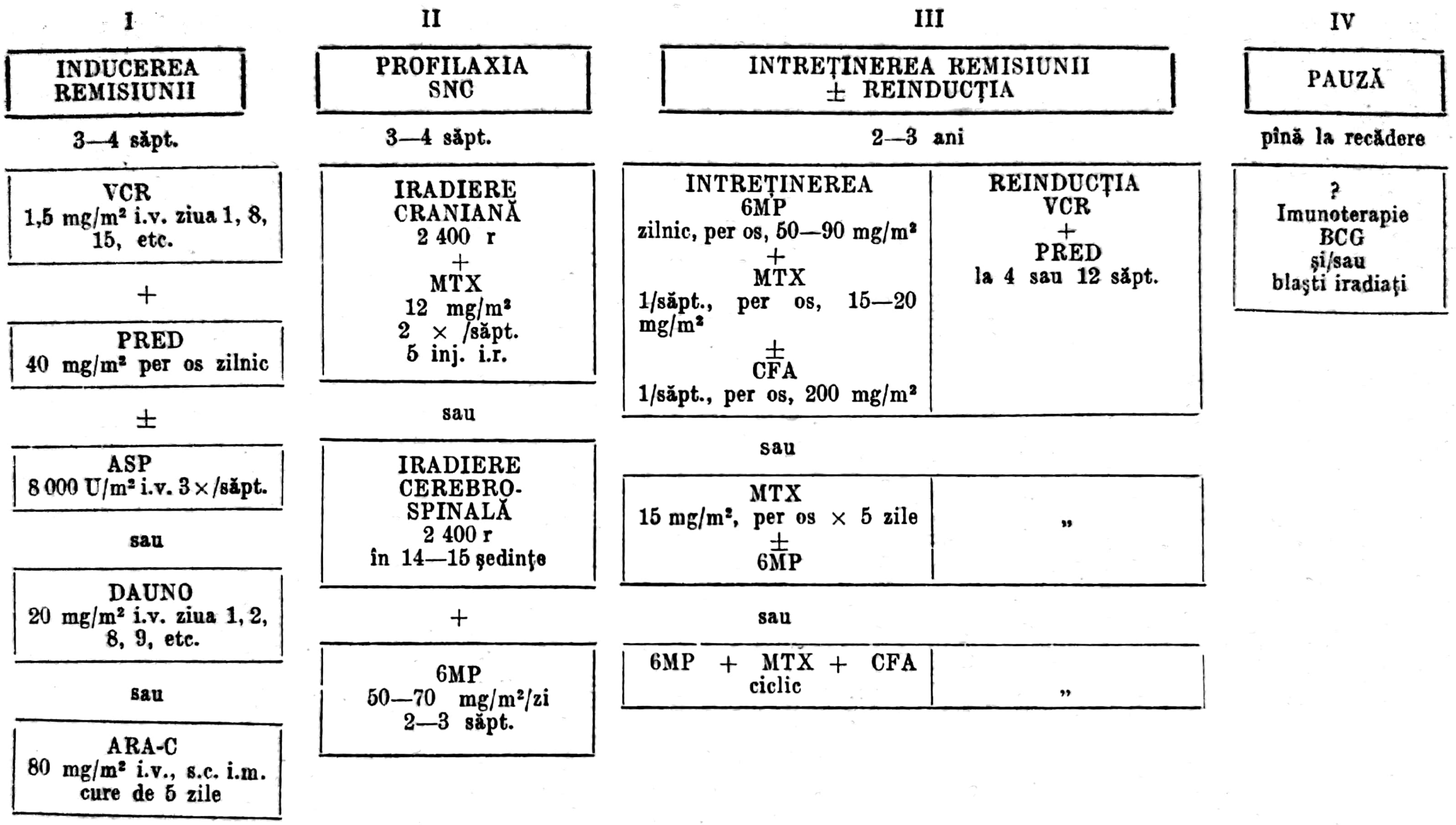
I) *Inducerea remisiunii* se face cu *Vincristină (VCR)* şi *Prednison (PRED)*. În 4–6 săptămîni la cel puţin 85% din copiii cu LAL se obţine o remisiune completă (RC). La adulţii cu LAL procentul de RC este de numai 50%. La bolnavii care în 2–3 săptămîni nu răspund la tratament sau în 6 săptămîni nu fac RC, se asociază *l-asparaginază (*ASP*)* sau *Daunorubicină (DAUNO)* sau *Citosin arabinozidă (ARA-C)*. Polichimioterapia dă rezultate mai bune decît monochimioterapia. Acţiunea tumoricidă este aditivă sau chiar sinergică, efectele imunosupresive similare, în timp ce fenomenele adverse sînt diferite şi anume: neuromusculare şi alopecie (VCR), hipercorticism (PRED), alergie şi tulburări metabolice (ASP), medulare şi cardiace (DAUNO). Cu *combinaţia VCR+PRED+DAUNO* la copiii cu LAL se pot obţine pînă la 100% *RC*.

II) *Profilaxia SNC* se bazează pe observaţia că în timpul primei remisiuni la circa 50% din copiii cu LAL persistă cuiburi de celule leucemice în SNC sau fac recăderi în SNC, cu semne de leucemie meningeală, deoarece în cursul inducerii remisiunii, medicamentele antileucemice administrate oral sau parenteral nu pot trece bariera hemato-encefalică. Două metode s-au arătat eficace. După prima metodă se face o *iradiere a craniului* cu 2 400 R, combinată cu o cură de 5 injecţii intrarahidiene de *Metotrexat (MTX)* în doză de 12 mg/m^2 de două ori pe săptămînă[*]. MTX singur, fără iradiere craniană, nu previne leucemia SNC. După a doua metodă se face o *iradiere a întregii axe cerebro-spinale* cu 2 400 R, în 14–15 şedinţe, în decurs de 3–4 săptămîni. Se preferă prima metodă, întrucît este urmată de o incidenţă mai mică de efecte secundare (hipoplazie medulară şi infecţie). Alopecia pasageră apare după ambele metode. La copiii sub 2 ani, doza de iradiere se reduce la 2 000 R iar sub 1 an la 1 500 R. În timpul perioadei de profilaxie a SNC se asociază o terapie de întreţinere cu 6-*Mercaptopurină (6-MP)*, 50–70 mg/m^2/zi, timp de 2–3 săptămîni de la obţinerea remisiunii. Această terapie se reduce sau se opreşte cînd numărul de leucocite scade $<$ 2 000/mmc.

III). *Întreţinerea remisiunii* se face cu *6-MP+MTX+Ciclofosfamidă (CFA)*. Spre deosebire de 6-MP, MTX este mai activ în doze mari, intermitente, decît în doze mici zilnice. Dozele trebuie să se adapteze după răspunsul

---

[*] Se face o soluţie de MTX, care să conţină 1 mg/ml. Această soluţie poate fi păstrată la frigider maximum 15 zile. Înainte de administrare soluţia trebuie adusă la temperatura camerei. Se scoate LCR 12 ml/m^2 şi se introduc 12 ml/m^2 din soluţia preparată. Injectarea i.r. se face fără aspiraţie în 15–30 secunde. Înainte de scoaterea acului se reintroduce mandrenul.


I
INDUCEREA REMISIUNII
3—4 săpt.
VCR
1,5 mg/m² i.v. ziua 1, 8, 15, etc.
+
PRED
40 mg/m² per os zilnic
±
ASP
8 000 U/m² i.v. 3×/săpt.
sau
DAUNO
20 mg/m² i.v. ziua 1, 2, 8, 9, etc.
sau
ARA-C
80 mg/m² i.v., s.c. i.m. cure de 5 zile
II
PROFILAXIA SNC
3—4 săpt.
IRADIERE CRANIANĂ
2 400 r
+
MTX
12 mg/m²
2 × /săpt.
5 inj. i.r.
sau
IRADIERE CEREBRO-SPINALĂ
2 400 r
în 14—15 şedinţe
+
6MP
50—70 mg/m²/zi
2—3 săpt.
III
INTREŢINEREA REMISIUNII ± REINDUCŢIA
2—3 ani
INTREŢINEREA
6MP
zilnic, per os, 50—90 mg/m²
+
MTX
1/săpt., per os, 15—20 mg/m²
±
CFA
1/săpt., per os, 200 mg/m²
REINDUCŢIA
VCR
+
PRED
la 4 sau 12 săpt.
sau
MTX
15 mg/m², per os × 5 zile
±
6MP
„
sau
6MP + MTX + CFA
ciclic
„
IV
PAUZĂ
pînă la recădere
?
Imunoterapie
BCG
şi/sau
blaşti iradiaţi

VCR = vincristină
PRED = prednison
ASP = l-asparaginază
DAUNO = daunorubicină
ARA-C = citozin arabinozidă
MTX = metotrexat
6MP = 6-mercaptopurină
CFA = ciclofosfamidă

Fig. 6.9. — Schema de bază pentru tratamentul specific al leucemiei acute limfoblastice.

individual. Numărul de leucocite va fi menţinut între 2 000 şi 3 000/mm^3, evitîndu-se limfopenia şi/sau neutropenia prelungită. La apariţia unei infecţii sau ulceraţii bucale, MTX se opreşte temporar. Scăderea leucocitelor $<$ 1 000/mmc impune întreruperea tuturor medicamentelor. În timpul acestei faze de tratament bolnavul poate sta la domiciliu cu un regim de viaţă normal şi cu controale săptămînale pentru urmărirea răspunsului terapeutic. 6-MP, MTX şi CFA pot să fie folosite şi în alte scheme de întreţinere, de ex.: cure repetate a cîte 5 zile de MTX oral, în doză de 15 mg/m^2 ± 6-MP sau *cure ciclice de 6-MP+MTX+CFA*.

Reinducţia se face cu *cure de VCR+PRED* la intervale de 4—12 săptămîni. Aceste cure se suprapun celor de întreţinere. Cu această metodă s-au obţinut remisiuni de lungă durată $\triangleright$ 5 ani la circa 60% din bolnavi. În cursul terapiei de întreţinere ± reinducţie poate să se producă o depresie imunologică şi medulară urmată de infecţie (bacteriană, virală, fungică, cu protozoare), care poate duce la exitus. MTX administrat perioade lungi de timp poate da hepatită toxică. După chimioterapie îndelungată s-a semnalat şi o susceptibilitate crescută la neoplazii. Durata terapiei de întreţinere ± reinducţie este de 2—3 ani. Dacă această perioadă de terapie se întrerupe precoce (la 6 săptămîni — 14 luni de la instalarea remisiunii) 50% din bolnavi fac recădere după 2—10 luni. Cei care fac tratament între 2 1/2 ani pînă la 5 1/2 ani au RC, care durează între 4 1/2 ani şi 6 1/2 de la întreruperea tratamenului. La bolnavii trataţi cu polichimioterapie 2—3 ani, precedată de profilaxia SNC, riscul recăderilor este de 1 : 10.

IV) *Imunoterapia* se poate face cu *BCG* (imunoterapie nespecifică) sau cu *limfoblaşti iradiaţi* (imunoterapie specifică). Scopul ei este reducerea procentului de 10% recăderi, care apare după întreruperea chimioterapiei. Datele privind rezultatele obţinute cu această metodă sînt discordante. Se pare că în săptămînile care urmează după întreruperea polichimioterapiei are loc o „reactivare imunologică"*, indiferent dacă se face sau nu o stimulare imunologică.

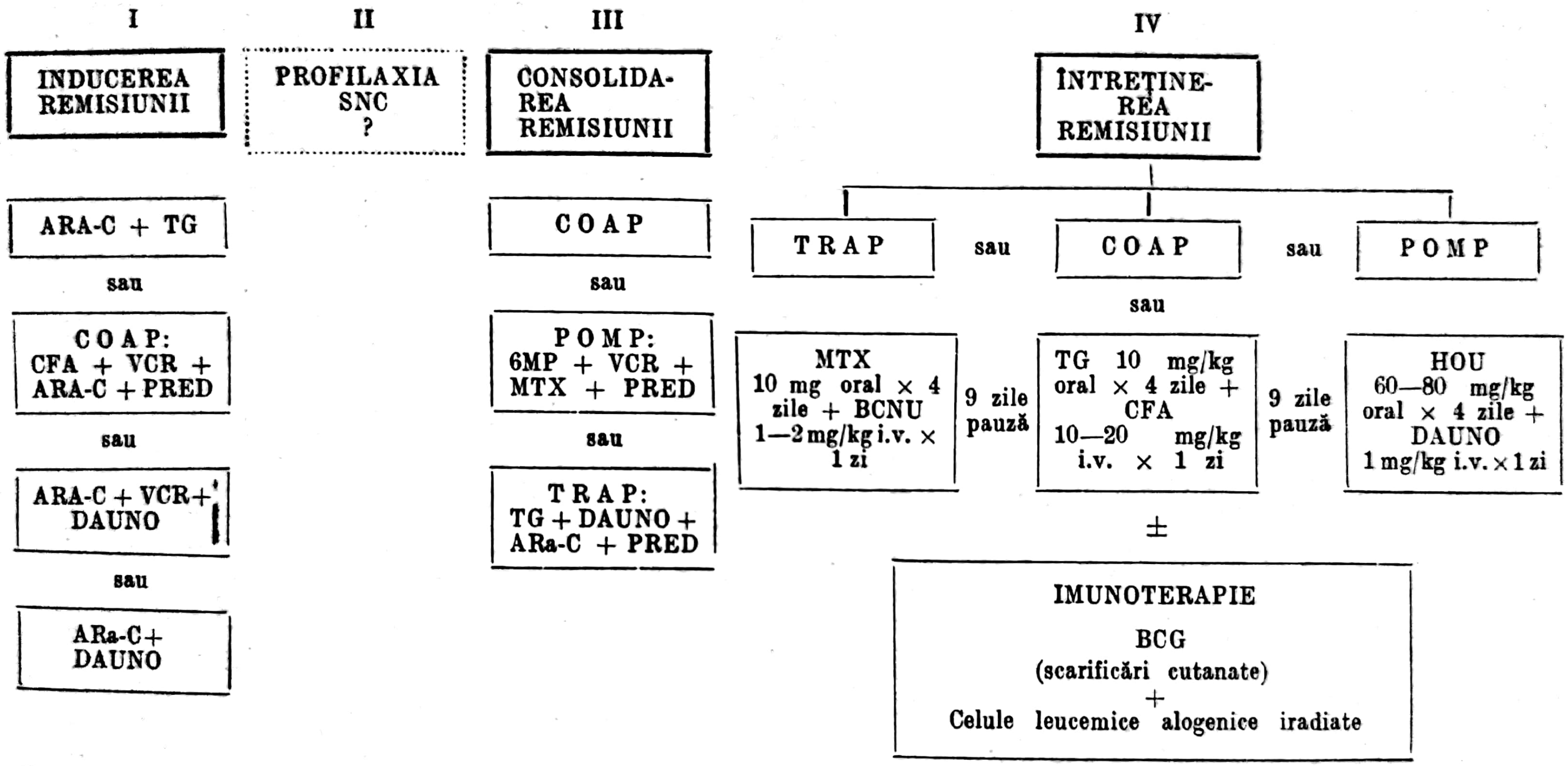
Cu tratamentul modern al LAL procentul supravieţuirii $>$ 5 ani în RC a crescut de la 1% la 17% şi pînă la 51%. După datele lui Burchenal 50% dintre supravieţuitorii în RC la 5 ani au rămas în aceeaşi stare şi după 10 ani. Se pune problema dacă la aceşti bolnavi s-a obţinut o „vindecare" reală.

În fig. 16.10 se prezintă o schemă de bază pentru *tratamentul specific al LAM*.

I) *Inducerea remisiunii* se face cu combinaţii de medicamente şi anume: *ARA-C+TG* sau *CFA+VCR+ARA-C+PRED (schema COAP)* sau *ARA-C+VCR+DAUNO* sau *ARA-C+DAUNO*. Diversele scheme se bazează pe studii de cinetică celulară şi modul de acţiune al agenţilor chimioterapici. ARA-C şi TG au un oarecare grad de acţiune sinergică. Ele sînt medicamente de bază pentru acest tip de leucemie. Se administrează în cure de 5 zile cu pauze de 2—3 săptămîni pentru refacere imunologică şi medulară. Se atrage atenţia asupra diferenţei care există între metoda de inducere a remisiunii în LAL şi LAM. Medicamentele (VCR+PRED), utilizate în LAL, sînt mult mai puţin toxice pentru celulele hematopoietice normale decît medicamentele utilizate în LAM. Asocierea de medicamente mielotoxice în LAM are drept consecinţă apariţia unei perioade de pancitopenie cu hipoplazie

---

* Creşterea limfocitelor, care întovărăşeşte „reactivarea imunologică", nu trebuie confundată cu recăderea leucemică.


I
II
III
IV
INDUCEREA REMISIUNII
PROFILAXIA SNC ?
CONSOLIDAREA REMISIUNII
ÎNTREȚINEREA REMISIUNII
ARA-C + TG
sau
COAP: CFA + VCR + ARA-C + PRED
sau
ARA-C + VCR + DAUNO
sau
ARa-C + DAUNO
COAP
sau
POMP: 6MP + VCR + MTX + PRED
sau
TRAP: TG + DAUNO + ARa-C + PRED
TRAP
sau
COAP
sau
POMP
sau
MTX 10 mg oral × 4 zile + BCNU 1—2 mg/kg i.v. × 1 zi
9 zile pauză
TG 10 mg/kg oral × 4 zile + CFA 10—20 mg/kg i.v. × 1 zi
9 zile pauză
HOU 60—80 mg/kg oral × 4 zile + DAUNO 1 mg/kg i.v. × 1 zi
±
IMUNOTERAPIE
BCG (scarificări cutanate)
+
Celule leucemice alogenice iradiate

TG = tioguanină HOU = hidroxiuree

Fig. 6.10. — Schema de bază pentru tratamentul specific al leucemiei acute mieloblastice.

medulară, care preceda RC, şi care necesită tratament de substituţie. Această perioadă durează circa 4 săptămîni şi duce la un procent mare de exitusuri precoce prin infecţie şi/sau hemoragie.

II) *Profilaxia SNC* este obligatorie în LAL la copil şi la adult ca şi în LAM la copil. În LAM la adult nu s-a stabilit încă o conduită precisă în această problemă.

III) *Consolidarea remisiunii* are ca scop reducerea numărului de celule leucemice rămase după perioada de inducere. Se pot face diverse combinaţii de medicament *(Schema COAP, POMP* sau *TRAP)* (vezi fig. 6. 10).

IV) *Întreţinerea remisiunii.* Nu se poate face o delimitare netă între perioada de consolidare şi întreţinere a remisiunii. Tratamentul de întreţinere se face cu aceleaşi scheme (COAP, POMP,TRAP) ca şi consolidarea la interval de 2—3 săptămîni, cel puţin 2 ani. Cu schema COAP s-au obţinut RC cu durată medie de 10 luni. Alte tipuri de scheme utilizează alternativ medicamente active în faza S *(MTX, TG, HOU)*, în cure de 4 zile, urmate în a 5-a zi de medicamente care acţionează indiferent de ciclul celular (BCNU*, CFA, DAUNO). Medicamentele din prima grupă distrug celulele leucemice în mitoză, cele din a doua grupă acţionează asupra celulelor „dormante", reziduale. Aceste scheme au dat cele mai lungi supravieţuiri (2 ani la 50% din bolnavi).

În contrast cu LAL, *imunoterapia* poate duce la prelungirea remisiunilor şi la creşterea supravieţuirii de la 7 luni la 18 luni.

Înainte de începerea tratamentului specific trebuie să luăm în consideraţie cîteva complicaţii posibile: a) infecţia severă impune întîrzierea chimioterapiei antileucemice şi începerea terapiei antiinfecţioase; b) hiperuricemia necesită administrarea unui *inhibitor al xantinoxidazei (Allopurinol, Milurit)* în doză de 200 mg per os la 12 ore, în tot timpul perioadei de inducţie, creşterea ingestiei de lichide şi alcalinizarea urinii; c) hipokaliemia, care apare datorită creşterii muramidazei cu alterarea funcţiei tubulare renale, se poate agrava prin antibioterapie; cercetarea electroliţilor plasmatici trebuie să facă parte din schema de investigaţie; d) fibroza medulară întinsă, evidenţiată prin puncţie-biopsie, împiedică finalizarea schemelor terapeutice şi obţinerea RC; e) formele de boală cu ritm lent de progresie şi manifestări clinice reduse, care apar în special la bolnavii în vîrstă, vor fi tratate cu terapie simptomatică şi substitutivă, temporizîndu-se instituirea chimioterapiei specifice.

Complicaţiile SNC pot fi hemoragice, infiltrative, infecţioase sau degenerative. Hemoragiile SNC apar mai frecvent la cei cu leucocitoză marcată şi trombocitopenie şi în tipul citologic promielocitar, complicat cu coagulare intravasculară diseminată. Ele constituie o cauză frecventă de moarte. Infiltraţia leucemică a SNC produce semne clinice variabile (vomă, cefalee, edem papilar, pareze de nervi cranieni şi spinali, iritabilitate, letargie). Confirmarea se face prin demonstrarea celulelor leucemice în LCR. Tratamentul depinde de tabloul clinic. Dacă în LCR sînt prezente celule leucemice se recomandă *methotrexat i.r.* (12 mg/m^2/doză) de două ori pe săptămînă, pînă la dispariţia semnelor clinice şi normalizarea LCR. Dacă nu se obţin rezultate cu MTX se recurge la *ARA-C i.r.* (30 mg/m^2/doză) de două ori pe săptămînă. Dacă există semne de infiltraţie localizată se recurge la *chimioterapia intratecală ± radioterapia locală.* În cazurile refractare avem la dispoziţie 2 medicamente

---

* BCNU = nitrosouree

(BCNU și Pyrimethamina) care, deși administrate oral, sînt capabile să depășească bariera hemato-encefalică. Complicațiile infecțioase ale SNC (meningitele bacteriene sau fungice, abcesele cerebrale sau infecțiile virale) sînt rare și se tratează specific. Leziunile degenerative ale SNC (leucoencefalopatia multifocală progresivă) și reacțiile secundare terapiei intratecale sînt foarte rare și dificil de demonstrat.

Pentru bolnavii *în recădere* se recomandă *ARA-C* și *DAUNO* în cure de 5 zile sau *TG+ARA-C* sau *CFA*. Se pare că a doua remisiune este mai ușor de obținut la bolnavii care au făcut imunoterapie.

Terapia simptomatică și de substituție se referă la tulburările de metabolism, infecție, sîngerări, anemie, insuficiență renală și hepatică. Se va da o atenție deosebită posibilității de apariție a unei acidoze hiperuricemice sau nefropatiei cu acid uric, complicații care pot să apară prin distrugerea masivă de celule la începutul chimioterapiei intensive. Dozarea acidului uric în ser trebuie să facă parte din testele inițiale. Mai pot să apară și alte tulburări metabolice ca acidoza lactică, hipocalcemia și hiperkaliemia. Bolnavii cu neutropenie severă și de lungă durată trebuie protejați contra infecțiilor. Se folosesc mijloace de sterilizare a mediului extern, aplicarea de antiseptice pe tegumente și mucoase și antibiotice orale neabsorbabile, pentru sterilizarea intestinului. La bolnavii cu infecții severe, la antibioterapia specifică, se asociază *transfuziile de masă granulocitară*. Granulocitele se pot obține de la bolnavi cu LGC sau donatori sănătoși, de obicei rude, utilizîndu-se un separator de celule sanguine în flux continuu. Granulocitele pot fi iradiate cu 150 Rds, înainte de transfuzie, pentru a reduce riscul de reacție grefă contra gazdă. Eficiența transfuziei de granulocite depinde de compatibilitatea dintre donator și primitor în sistemele OAB și HLA. La bolnavii cu sîngerări și care au un număr de trombocite $< 20\,000$/mmc sînt indicate *transfuziile de masă trombocitară* (4 unități/m^2). Se folosesc truse speciale și catetere siliconizate sau de plastic. După administrarea trombocitelor, sîngerările se opresc rapid cu excepția cazurilor în care există concomitent septicemie sau CID. LA promielocitară este tipul citologic, care se complică cel mai frecvent cu CID. Rezultatele obținute cu *heparinoterapie* sînt controversate. La bolnavii cu trombopenie severă heparina este dificil de administrat. Este necesar un control riguros de laborator și administrarea zilnică de perfuzii de trombocite. În ceea ce privește tratamentul cu acid epsilon-aminocaproic (EACA) rezultatele sînt greu de apreciat.

Pentru corecția anemiei se recomandă *transfuzii de masă eritrocitară*. Cantitatea de masă eritrocitară necesară se poate calcula avînd în vedere faptul că 6 ml sînge/kg corp crește nivelul Hb circulante cu 1 g/100 ml.

6.11. BOALA HODGKIN

Boala Hodgkin (BH) sau limfogranulomul malign este caracterizată histologic prin prezența în țesutul limfatic a unor celule histiocitare maligne, aparent specifice (celule Reed-Sternberg), alături de un tablou granulomatos de tip inflamator. Clinic, boala se manifestă cu adenopatii, splenomegalie și alte semne sistemice (febră, prurit, transpirație, pierdere ponderală, etc.).

Baze patogenice și clinice. În figura 6-11 este prezentată schema bolii cu succesiunrea tulburărilor și datele esențiale de diagnostic, tratament și evoluție.

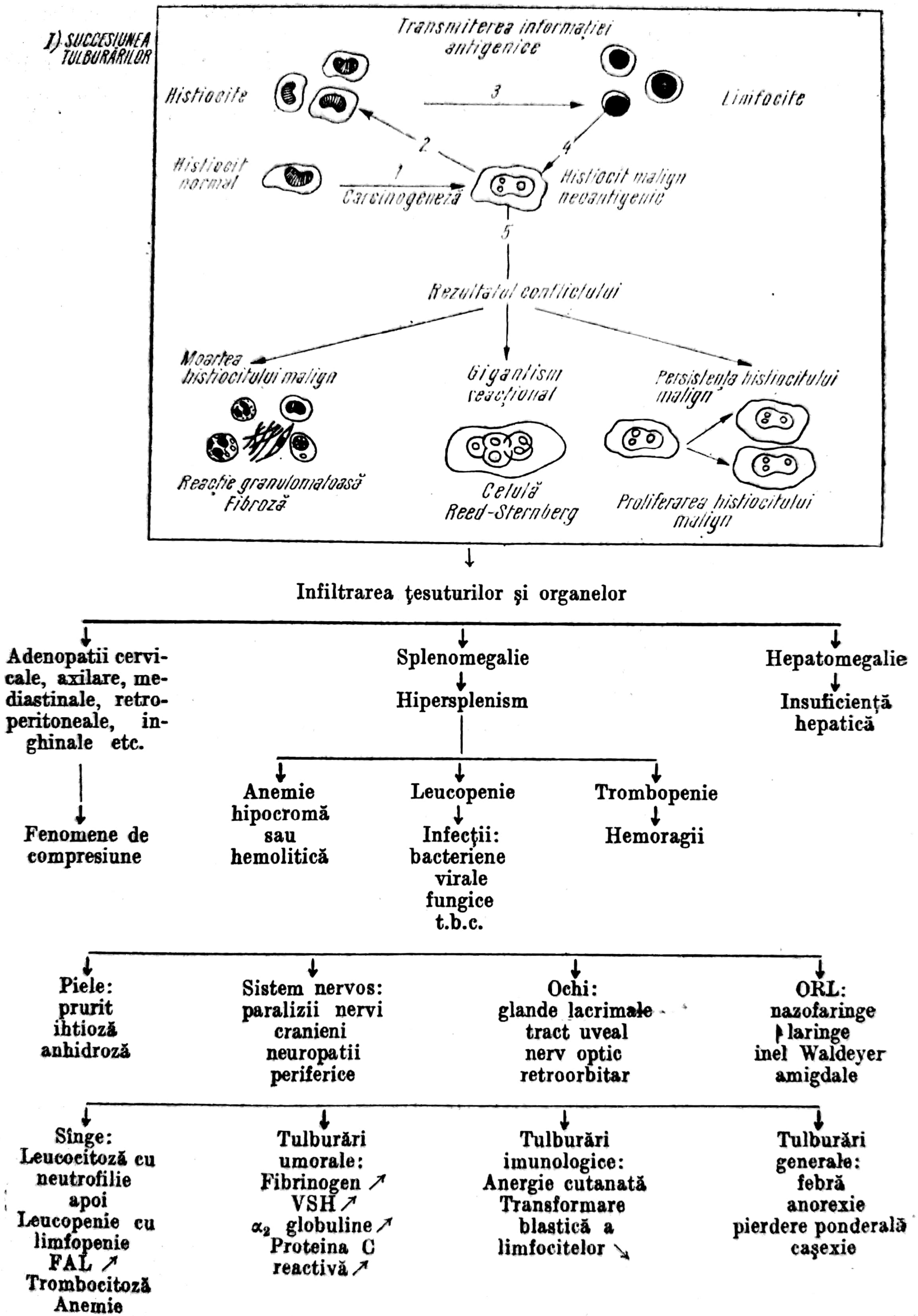

1) SUCCESIUNEA TULBURĂRILOR
Transmiterea informației antigenice
Histiocite
3
Limfocite
2
4
Histiocit normal
1
Carcinogeneză
Histiocit malign neoantigenic
5
Rezultatul conflictului
Moartea histiocitului malign
Gigantism reacțional
Persistența histiocitului malign
Reacție granulomatoasă
Fibroză
Celulă Reed-Sternberg
Proliferarea histiocitului malign
Infiltrarea țesuturilor și organelor
Adenopatii cervicale, axilare, mediastinale, retroperitoneale, inghinale etc.
Fenomene de compresiune
Splenomegalie
Hipersplenism
Anemie hipocromă sau hemolitică
Leucopenie
Infecții: bacteriene virale fungice t.b.c.
Trombopenie
Hemoragii
Hepatomegalie
Insuficiență hepatică
Piele: prurit ihtioză anhidroză
Sistem nervos: paralizii nervi cranieni neuropatii periferice
Ochi: glande lacrimale tract uveal nerv optic retroorbitar
ORL: nazofaringe laringe inel Waldeyer amigdale
Sînge: Leucocitoză cu neutrofilie apoi Leucopenie cu limfopenie FAL ↗ Trombocitoză Anemie
Tulburări umorale: Fibrinogen ↗ VSH ↗ α2 globuline ↗ Proteina C reactivă ↗
Tulburări imunologice: Anergie cutanată Transformare blastică a limfocitelor ↘
Tulburări generale: febră anorexie pierdere ponderală cașexie

Fig. 6. 11. — Schema bolii Hodgkin.

II) **DIAGNOSTIC:** adenopatie, splenomegalie, prurit, febră, pierdere ponderală, leucocitoză cu limfopenie; biopsie ganglionară: celule Reed-Sternberg şi granulom; bilanţul preterapeutic: stadiul clinic, tipul histologic, statusul imunologic.

III) **TRATAMENT:** radioterapie extensivă cu megavoltaj; polichimioterapie (regim MOPP, MVPP); chirurgie (laparotomie exploratorie, splenectomie, excizia ganglionilor)

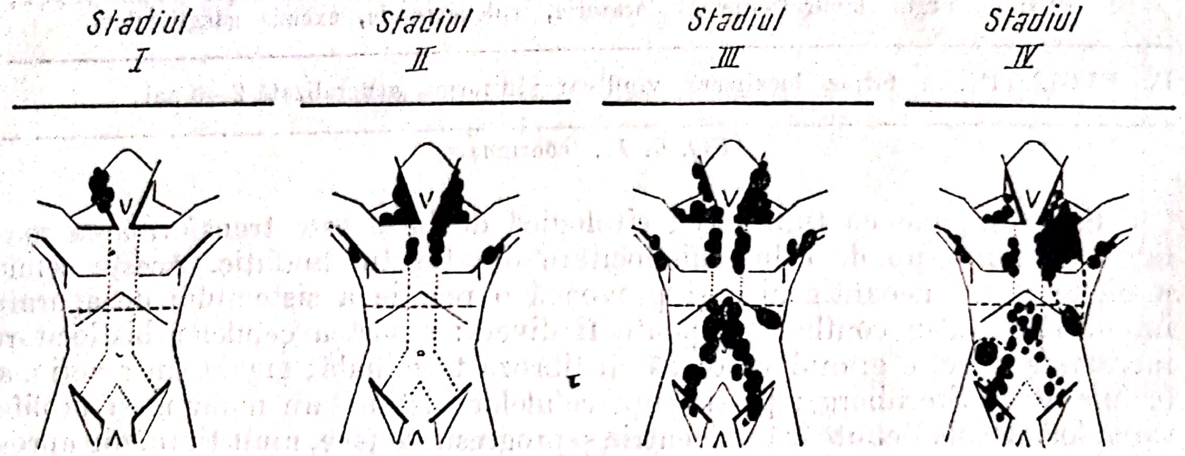
IV) **EVOLUŢIE:** în forma localizată vindecare; în forma generalizată 2—5 ani

---

Fig. 6. 11. (continuare)

Se presupune că tulburarea citologică de bază este transformarea malignă a unui grup de celule histiocitare din ţesutul limfatic. Aceste celule maligne devin neoantigenice şi provoacă o reacţie a sistemului de apărare imun. Rezultatul conflictului poate fi divers: moartea celulelor histiocitare maligne şi reacţie granulomatoasă cu fibroză terminală; gigantism reacţional (celule Reed-Sternberg); persistenţa celulelor histiocitare maligne şi proliferarea lor. Boala debutează unicentric şi progresia se face, mult timp, din aproape în aproape, în interiorul sistemului limfatic, înainte de a se face diseminarea sanguină. În ţesutul limfatic boala se extinde ordonat, probabil prin căile limfatice. Există o corelaţie între atingerea părţii drepte a gîtului şi mediastin şi o corelaţie între partea stîngă a gîtului şi abdomen. S-a confirmat, de asemenea, corelaţia dintre splină şi ficat. Conceptul de progresie „ordonată" se bazează pe tipurile de boală la bolnavii netrataţi. Invazia vasculară indică răspîndirea „dezordonată" a bolii. Bolnavii se prezintă la medic datorită unei creşteri progresive, nedureroase, a unui ganglion sau a unui grup de ganglioni limfatici superficiali (în special la gît) unor variate manifestări sistemice. În ordinea frecvenţei, sînt afectaţi ganglionii superficiali cervicali, axilari, inghinali. Mai rar, prima manifestare apare în ganglionii mediastinali şi, foarte rar, în cei retroperitoneali, splină sau ficat. Febra apare la aproximativ 50% din cazuri, iar pruritul poate fi un simptom precoce la 10—15% din cazuri dar, în cursul evoluţiei bolii, aproape toţi bolnavii prezintă febră, astenie, anorexie, pierdere ponderală şi caşexie, iar pruritul este semnalat în peste 85% din cazuri.

Înainte de a lua în discuţie schema de tratament trebuie să se stabilească bilanţul preterapeutic (stadiul clinic, tipul histologic, statusul imunologic). În ultimele două decade stadializarea clinică a bolii Hodgkin a suferit numeroase modificări. În fig. 6.12 este prezentată clasificarea stabilită la Conferinţa de la Ann Arbor, 1971. A devenit evident faptul că pentru evaluarea extinderii bolii sub diafragm nu este suficientă limfografia, ci trebuie să se facă laparotomie exploratoare, splenectomie, biopsia ganglionară şi hepatică. Implicarea ficatului în procesul patologic nu poate fi determinată numai pe baza examenului clinic, a testelor funcţionale uzuale sau a scintigramei, ci prin biopsie hepatică după explorarea macroscopică a acestui organ. În tabelul 6-V este prezentată clasificarea histologică după Conferinţa de la Rye, 1966. Această clasificare pune în evidenţă relaţia inversă dintre numărul de limfocite şi numărul de celule Reed-Sternberg. Pe măsură ce boala progresează numărul de limfocite scade, iar numărul de celule Reed-Sternberg creşte. O altă caracteristică a acestei clasificări este recunoaşterea varietăţii de scleroză nodulară, care reprezintă 50% din totalul cazurilor şi este preponderentă la femei, are o localizare supradiafragmatică predominantă și sensibilitate deosebită la radioterapie. Majoritatea bolnavilor din stadiul I sau II au un număr de limfocite > 2 000/mmc., în timp ce bolnavii din stadiul III și IV au, de obicei, un număr de limfocite < 1 500/mmc. La 50% din bolnavii



Afectarea unui singur ganglion sau regiuni ganglionare sau a unui singur organ sau teritoriu extralimfatic (I E)	Afectarea a două sau mai multe regiuni ganglionare de aceeași parte a diafragmului sau afectarea localizată a unui organ nelimfatic și a unei sau mai multor regiuni ganglionare (II E)	Afectarea regiunilor ganglionare de ambele părți ale diafragmului, care pot fi întovărășite de o afectare localizată a unui organ nelimfatic (III E), a splinei (III S) sau a ambelor (III SE)	Afectarea difuză a unuia sau mai multor organe nelimfatice cu sau fără adenomegalii. Se face codificarea organelor afectate (F = ficat, M = măduvă osoasă, P = plămîni, etc.)
10%	20%	60%	10%

Pentru fiecare stadiu se notează cu A absența semnelor generale și cu B prezența semnelor generale (febră, transpirații, prurit, pierdere ponderală > 10%).

Fig. 6.12. — **Stadiile clinice ale bolii Hodgkin (Ann Arbor, 1971).**

cuprinși în stadiile II, III, IV se poate pune în evidență o energie cutanată și un procent redus de transformare blastică al limfocitelor în culturi.

Tabelul 6.V

Tipurile histologice ale bolii Hodgkin (Rye, 1966)

1. Predominanță limfocitară (5%)
2. Scleroză nodulară (50%)
3. Celularitate mixtă (40%)
4. Depleție limfocitară (5%)

Tratament. Unul din progresele majore în tratamentul bolilor neoplazice din ultimele două decade este conceptul curabilității bolii Hodgkin în stadiul localizat și posibilitatea de a obține remisiuni lungi în fazele avansate de boală. Aceste progrese au la bază folosirea radioterapiei cu megavoltaj, pe cîmpuri extensive şi/sau a chimioterapiei combinate (polichimioterapie). Observaţia că iradierea poate fi aplicată pe cîmpuri întinse deasupra şi dedesubtul diafragmului a dus la o atitudine terapeutică mai „agresivă". S-a ajuns la laparotomia exploratorie precoce cu splenectomie şi biopsie ganglionară şi hepatică. Această metodă poate pune în evidenţă focare „oculte" de boală şi permite o stadializare corectă.

În tabelul 6-VI sînt prezentate cîteva scheme de tratament în raport cu stadiul clinic şi tipul histologic.

Tabelul 6.VI

Scheme de tratament în boala Hodgkin

Stadiul clinic	Tipul histologic	Tratament
I A, II A	Predominanţă limfocitară Scleroză nodulară	Radioterapie pe cîmpuri largi
I A, II A	Celularitate mixtă Depleţie limfocitară	Radioterapie segmentară secvenţială
I A, II A	Ganglioni supraclaviculari stîngi	Radioterapie segmentară secvenţială
I B, II B, III A	Predominanţă limfocitară Scleroză nodulară	Radioterapie segmentară secvenţială
I B, II B, III A, III B	Celularitate mixtă Depleţie limfocitară Toate tipurile histologice	Radioterapie segmentară secvenţială, precedată de polichimioterapie
IV A sau IV B	Toate tipurile histologice	Polichimioterapie 6 luni şi tratament de întreţinere Radioterapie pe focare reziduale

Conceptul curabilităţii bolii se bazează, în esenţă, pe rezultatele obţinute prin *radioterapie*. Factorii tehnici principali, care determină eficacitatea acestei metode, sînt: doza totală pe cîmp, dimensiunea, forma, numărul cîmpurilor iradiate şi energia de iradiere. În ceea ce priveşte *doza totală pe cîmp*, s-a demonstrat necesitatea de a aplica pe fiecare zonă afectată doze mari de iradiere (3 500—4 000 R.) administrate în 3-5 săptămîni. Numărul recăderilor este invers proporţional cu doza de iradiere. Cu dozele menţionate se apreciază că recăderile sînt $< 5\%$. În ceea ce priveşte *cîmpurile de iradiere*, se recomandă includerea şi a grupelor ganglionare adiacente, aparent neafectate. Pentru grupele ganglionare latero-cervicale supraclaviculare, axilare, mediastinale şi hilare se foloseşte cîmpul „în manta". Pentru grupele ganglionare celiace, din pediculul splenic, iliace, inghinale şi femurale se foloseşte cîmpul „în Y răsturnat" (fig. 6-13). Pentru inelul Waldeyer şi ganglionii cervicali superiori, se delimitează cîmpuri opuse care includ nazo-faringele, baza limbii peretele faringian posterior şi regiunea amigdaliană. Aproximativ 30% din bolnavii care inițial au boală aparent localizată, fac ulterior recăderi. Cauza acestor recăderi este extinderea bolii în grupe ganglionare, care nu pot fi detectate prin metodele actuale de investigație (15—20% din limfangiografii pot fi fals negative pentru ganglionii retroperitoneali; laparotomia poate să nu depisteze infiltrațiile microscopice din ganglionii paraaortici superiori). Toate acestea au făcut să se recurgă la cîmpuri de iradiere din ce în ce mai întinse pentru bolnavii din stadiul II B și III. Aceste metode au primit diverse denumiri: iradiere limfatică totală (Kaplan), iradiere segmentară secvențială (ISS) (Rubin), sau iradiere ganglionară totală (Johnson). În ceea ce privește *energia de iradiere* avem nevoie de iradieri cu megavoltaj, generate de unități de telecobaltoterapie 60 sau betatroane. Dacă pe astfel de cîmpuri mari s-ar folosi doze comparabile de ortovoltaj, ar putea să apară reacții cutanate severe. La bolnavii în stadiul I și II pot fi obținute remisiuni complete în circa 70% din cazuri pe o perioadă mai mare de 2 ani. Dintre pacienții în remisiune completă de peste 3 ani, peste 90% au perspectiva de a fi complet vindecați. Pentru stadiul II B supradiafragmatic, se recomandă iradierea „în manta" o perioadă de 4—5 săptămîni, urmată de o pauză de 3—4 săptămîni. Ganglionii subdiafragmatici și splina (care nu au fost scoase la laparotomie) vor fi iradiați cu 1—2 cîmpuri. Un astfel de tratament durează 3—4 luni. Bolnavii în studiul III pun probleme dificile de terapie. Cei aflați în stadiul III B fac recăderi în ganglionii iradiați și extinderea bolii în zone extraganglionare, în 2/3 din cazuri, în decurs de 2 ani. Extinderile extraganglionare sînt mai frecvente la bolnavii cu tip histologic de celularitate mixtă sau depleție limfocitară. Astfel de bolnavi trebuie stadializați corect prin laparotomie, splenectomie, biopsie ganglionară și hepatică. Se recomandă splenectomia din următoarele motive: dificultatea de a depista afectarea splinei, corelația directă între interesarea splinei și a ficatului, riscul de lezare a zonelor adiacente ale rinichiului și plămînului, atunci cînd se face iradierea splinei, toleranța mai bună a terapiei mielosupresive după splenectomie, în special în cazurile cu pancitopenie prin hipersplenism. Atitudinea terapeutică pentru stadiul III este radioterapia extinsă sau polichimioterapia. Combinarea celor două metode poate duce la eradicarea focarelor microscopice de boală, care se găsesc în afara cîmpurilor de iradiere. În cursul iradierii pot să apară diverse reacții secundare precoce (disfagie, uscăciune și durere la nivelul gîtului, greață, vărsături, diaree, leucopenie și/sau trombopenie, alopecie) și tardive (hipotiroidism, pneumonie, pericardită, mielită transversă, sterilitate).

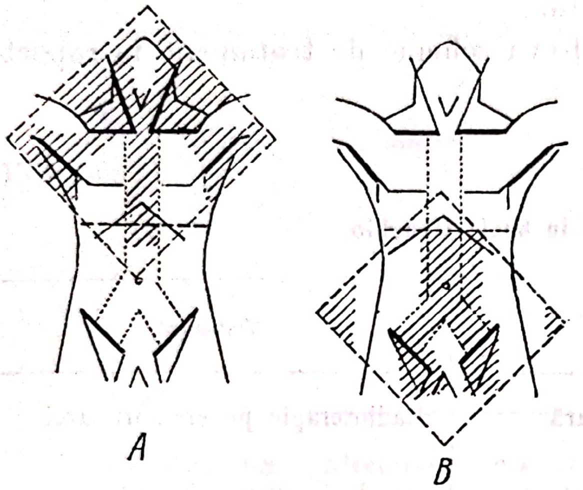


Fig. 6.13. — Radioterapia bolii Hodgkin. Cîmpurile de iradiere. A=în „manta", B = „în y răsturnat".

Chimioterapia se poate utiliza ca adjuvant al radioterapiei, sau ca tratament primar. În tabelul 6.VII sînt prezentate medicamentele eficace în boala Hodgkin. Chimioterapia ca adjuvant al radioterapiei se folosește în următoarele situații: a) la bolnavii cu mase ganglionare care comprimă structuri vitale (vena cavă superioară, căile respiratorii, măduva spinării); femeile tinere cu tip lezional histologic de scleroză nodulară și cu mase mari ganglionare în mediastin fac parte din această categorie; o singură injecție de *azotyperită* (0,2 mg/kg i.v.) poate reduce masele ganglionare și ameliora semnele de compresie; se reduce astfel cîmpul de iradiere, evitîndu-se iradierea țesuturilor normale; b) la bolnavii în stadiul III A, la care, după radioterapie, se presupune că au rămas focare mici de boală, nedetectate;

Tabelul 6.VII

Medicamente eficace în boala Hodgkin

I. *Medicamente de „prima linie"*
  1. Agenți alchilanți
    a. Azot yperită (Mustargen, Mustin)
    b. Chlorambucil (Leukeran, Chloraminophen)
    c. Ciclofosfamidă (Endoxan)
  2. Alcaloizi de Vinca
    a. Vincristină (Oncovin)
    b. Vinblastină (Velbe)
  3. Corticosteroizi
    a. Prednison
    b. Prednisolon
  4. Procarbazină (Natulan)

II. *Medicamente de „a doua linie"*
  1. Nitrosouree
    a. 1,3 — bis (2 chloroetil) — 1 — nitrosouree (BCNU)
    b. 1 — (2 chloroetil) — 3 ciclohexil — 1 — nitrosouree (CCNU)
  2. Bleomicină
  3. Adriamicină
  4. VM 26 (epipodofilotoxină)

c) la bolnavii în stadiul III B și la cei cu depleție limfocitară, indiferent de stadiu, se face întîi radioterapie pentru reducerea maselor tumorale și apoi chimioterapie pentru eradicarea bolii. Asocierea chimioterapiei la radioterapie crește riscul mielo- și imunosupresiei. Chimioterapia ca tratament primar se folosește la bolnavii în stadiul III și IV. *Monochimioterapia* este o metodă mai puțin eficientă decît polichimioterapia. Metoda nu permite eradicarea bolii. Se obțin remisiuni parțiale la aproape 70% din bolnavi. Metoda cea mai utilizată în prezent este *polichimioterapia*. Se fac diverse combinații de medicamente. Cu combinația *Vinblastină (Velbe) + Chlorambucil (Leukeran, Chloraminophen)* se pot obține remisiuni complete în aproape 60% din cazuri. Cu *combinația MOPP* (tabelul 6—VIII) se pot obține remisiuni complete în circa 80% din cazurile netratate anterior, cu o supraviețuire de lungă durată (> 4 ani la circa 50% din bolnavii în RC). În zilele 1 și 8 bolnavii necesită internare în spital pentru o tehnică corectă de administrare a medicamentelor și prevenire a tulburărilor digestive (greață și/sau vărsături), care pot să apară după azotyperită. Seara se dă pe cale orală *Clorpromazină* 200 mg; după o oră se instalează o perfuzie cu ser fiziologic, în ritm rapid; prin tubul perfuzor se injectează lent azotyperită; se continuă perfuzia cu ser fiziologic 10′ pentru spălarea venei; se injectează vincristina pe aceeași cale.

Un regim similar cu *MOPP* este *MVPP* (tabelul 6—IX și 6—X). În acest regim vincristina este înlocuită cu *Vinblastină* (6 mg/m^2 i.v. în zilele 1 și 8), doza de *Prednison* este redusă (40 mg/zi la adult), iar intervalul dintre cure este mărit la 1 lună. După primele 6 cure de inducție urmează alte 10 cure de întreținere, la intervale crescînde (3, 4 și 6 luni) pe o perioadă de 4 ani. Rezultatele obținute cu regimul *MVPP* sînt similare cu cele obținute cu *MOPP*. Azotyperita, vincristina și vinblastina trebuie injectate strict i.v., întrucît pot da necroză tisulară dacă pătrund paravenos. În astfel de accidente se recomandă aspirarea medicamentului, injectarea locală de hialuronidază și aplicație de căldură. Greața și vărsăturile, care apar după procarbazină, cedează la administrarea de emetiral. După vincristină pot să apară neuropa-

Tabelul 6.VIII

Schema MOPP

Medicamentul	Doza mg/m^2	Calea de adminis- trare	ziua														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15—28
Azot yperită (HN_2)	6	i.v.	×							×							—
Vincristină (VCR)	1,4	i.v.	×							×							—
Procarbazina (Natulan)	100	oral	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	—
Prednison (numai în ciclurile 1 și 4)	40	oral	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	—

Notă: se fac 6 cicluri de 2 săptămîni cu pauze de 2 săptămîni; se pot adăuga cure de întreținere, adiționale, (de exemplu: alte 2 cicluri MOPP la interval de 3 luni sau asocierea unui alt medicament ca BCNU).

Tabelul 6.IX

Schema MVPP

Medicamentul	Doza	Calea de adminis- trare	ziua														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Azot yperită (HN_2)	6 mg/m^2	i.v.	×							×							—
Vinblastină (VBL)	6 mg/m^2	i.v.	×							×							—
Procarbazină (Natulan)	100 mg/m^2	oral	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	—
Predinson	40 mg	oral	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	—

Notă: doza de prednison (40 mg/zi) nu poate fi depășită, dar poate fi redusă la copil; se fac 6 cicluri de 2 săptămîni cu pauze de 4 săptămîni.

Tabelul 6.X

Tratamentul de întreținere în regimul MVPP

4 cure MVPP la intervale de 3 luni urmate de
3 cure MVPP la intervale de 4 luni urmate de
3 cure MVPP la intervale de 6 luni

tie periferică şi alopecie. Atît regimul *MOPP* cît şi *MVPP* pot produce insuficienţă medulară. Controlul sîngelui este obligator în zilele 0, 7 şi 14 ale fiecărei cure.

Bolnavii care nu răspund la regimul *MOPP* sau *MVPP* au prognostic sever. La aceşti bolnavi se încearcă medicamentele din „a doua linie". *BCNU* poate să producă remisiuni parţiale şi în circa 40% din cazuri, remisiuni complete. *Bleomicina* dă rezultate similare cu *BCNU*. Pruritul poate fi ameliorat de *Bleomicină*. Combinaţia *BCNU + Bleomicină* poate produce remisiuni parţiale şi, rareori remisiune completă. Cu *Adriamicină sau VM 26* s-au obţinut numai remisiuni parţiale. Toxicitatea medulară este severă.

Prognosticul bolnavilor în stadiul I şi II este mai bun decît al celor în stadiul III şi IV. La cei cu fenomene generale prognosticul este mai sever. Tipurile cu predominanţă limfocitară şi scleroză nodulară au un prognostic mai bun decît cele cu celularitate mixtă şi depleţie limfocitară. Un procent semnificativ (30—40%) din bolnavi (în special cei cu boală localizată) supravieţuiesc 5 ani. Posibilitatea de recădere după 5 ani este mai mică de 5%, astfel că la 95% din aceşti bolnavi există posibilitatea unei „vindecări".

Tratamentul complicaţiilor. Anemia hemolitică prin autoanticorpi care apare uneori va fi tratată corespunzător.

— Stările febrile şi durerile vii (localizări osoase) pot fi bine influenţate de Fenilbutazonă 200 mg × 3—4 pe zi după mese timp de 5—6 zile sau Indometacin 50 mg × 3 pe zi. În caz că febra se datoreşte unei alte cauze (tuberculoză reactivată, infecţie cu fungi etc.), se va aplica tratamentul adecvat.

6.12. LIMFOAME MALIGNE NEHODGKINIENE

Termenul de limfoame maligne (LM) desemnează un grup neomogen de boli neoplazice ale ţesutului limfatic. Baza citologică a acestor afecţiuni este proliferarea unor celule nediferenţiate (celule stem) sau cu diverse grade de diferenţiere (limfocite şi/sau histiocite). Histologic, procesul poate fi nodular sau difuz. Distribuţia în organism poate fi localizată sau generalizată. Gruparea sub titlul de limfoame maligne a unor afecţiuni, care au ca bază citologică trei tipuri diferite de celule, reprezintă o necesitate de ordin practic. Majoritatea acestor afecţiuni se manifestă clinic, prin adenopatii şi/sau splenomegalie, adică prin mărirea de volum a organelor, care, în mod natural, conţin concentraţii mari de celule stem, limfocite şi histiocite. Dintre diversele afecţiuni care fac parte din grupa limfoamelor maligne, boala Hodgkin (BH) are un cadru nosologic bine conturat. Acest cadru nosologic se referă la originea şi extinderea procesului patologic, aspectul histologic, tabloul clinic şi răspunsul la tratament. Ca atare, limfoamele maligne pot fi împărţite în LM ne-hodgkiniene şi BH. În contrast cu BH., LM ne-hodgkiniene cuprind un spectru larg de entităţi cu origine posibil multifocală, extindere ocultă, dezordonată şi neprevizibilă, aspect histologic nespecific (mai ales în fazele precoce) şi evoluţie naturală de lungă durată. În grupa LM ne-hodgkiniene un loc aparte îl ocupă LM de tip Burkitt (limfomul african), care prezintă anumite caracteristici etiologice, citologice, clinice, terapeutice şi de distribuţie geografică. Pentru restul LM ne-hodgkiniene majoritatea autorilor sînt de acord că terminologia veche (limfosarcom, reticulosarcom şi limfom giganto-folicular sau boală Brill-Symmers) trebuie înlocuită cu o terminologie nouă. Aceasta se bazează pe următoarele criterii: aspectul histologic (nodular sau difuz), tipul celular (limfocitar, histiocitar, celule stem) şi gradul de diferenţiere celulară (limfocitar, bine diferenţiat şi slab diferenţiat) (tabelul 16—XI). În tabelul 16—XII este prezentată clasificarea LM ne-hodgkiniene cu corespondenţa între terminologia nouă şi cea veche. Una din cele mai importante diferenţe între vechea şi noua terminologie este dispariţia limfomului giganto-folicular ca entitate distinctă şi recunoaşterea faptului că evoluţia naturală a oricărui L M se face de la forma nodulară la cea difuză.

Tabelul 6.XI

Varietăţi combinate (histologice şi citologice) a limfoamelor maligne (L.M.) nehodgkiniene

A. Nodulare	B. Difuze
1. Nodular limfocitar bine diferenţiat (NLBD)	1. Difuz limfocitar bine diferenţiat (DLBD)
2. Nodular limfocitar slab diferenţiat (NLSD)	2. Difuz limfocitar slab diferenţiat (DLSD)
3. Nodular mixt (NM)	3. Difuz mixt (DM)
4. Nodular histiocitar (NH)*	4. Difuz histiocitar (DH)
5. Nodular cu celule stem (NCS)	5. Difuz cu celule stem (DCS)

---

* L. M. histiocitar forma nodulară poate fi subîmpărţită în: germinoblastom (Lennert) şi alte forme.

Tabelul 6.XII

Clasificarea histologică şi citologică a limfoamelor maligne (L.M.) nehodgkiniene*. Corespondenţa între terminologia nouă şi veche

Criteriul	Terminologia nouă		Terminologia veche	
Histologic	A. Nodular	B. Difuz	A. Limfom gigantofolicular	B. –
Citologic	1. L.M. limfocitar bine diferenţiat 2. L.M. limfocitar slab diferenţiat 3. L.M. limfocitohistiocitar (mixt) 4. L.M. histiocitar 5. L.M. cu celule stem		1. Limfosarcom 2. Reticulosarcom	

---

* Din această clasificare a fost omis L. M. de tip Burkitt, care are un cadru nosologic distinct.

Baze clinice. Semnele clinice principale ale LM ne-hodgkiniene sînt adenopatiile ± splenomegalia. Spre deosebire de B.H. focarele extraganglionare (fig. 6.14) apar mult mai frecvent (21—37%). Ele sînt, de obicei localizate, oferind şansa de fi a vindecate printr-o terapie precoce şi radicală. Deosebirile clinice dintre tipurile histologice şi citologice de L M ne-hodgkininene nu sînt suficient de nete pentru a permite un diagnostic diferenţial sigur. Acesta se bazează, în ultima instanţă, pe biopsia ganglionară. Criteriile generale pentru diagnostic histologic sînt ştergerea arhitecturii, infiltrarea capsulei şi atipiile celulare.

L M ne-hodgkiniene pot fi stadializate după criterii similare cu cele folosite în B.H. (tabelul 6—XIII). Cazurile cu focare extraganglionare trebuie stadializate separat întrucît răspunsul terapeutic este diferit. Diferențierea cazurilor în forme A (fără simptome generale) și B (cu simptome generale: febră, transpirații, prurit, pierdere ponderală > 10%) este mai dificilă ca în B.H. Afectarea difuză a măduvei osoase sau transformarea leucemică* apare frecvent în evoluția multor L.M. ne-hodgkiniene, în special în tipurile limfocitare și pun probleme terapeutice speciale. Pentru stadializare se folosește în primul rînd biopsia de măduvă osoasă și în al doilea rînd limfangiografia, laparotomia cu splenectomia, biopsie hepatică și ganglionară. Recent, s-au făcut încercări ca la criteriile de clasificare clinice, histologice și citologice să se adauge și unele imunologice. Se știe că în toate L.M. există o creștere a susceptibilității la infecții (bacteriene, virale și fungice). Cauzele acesteia sînt producția deficitară de Ig și reducerea rezervei de granulocite. În timp ce în B.H. există un deficit preponderent al imunității de tip celular, în L.M. ne-hodgkiniene apare frecvent un deficit al imunității de tip humoral. În L.M. limfocitare se întîlnește frecvent o anemie hemolitică Coombs-pozitivă.

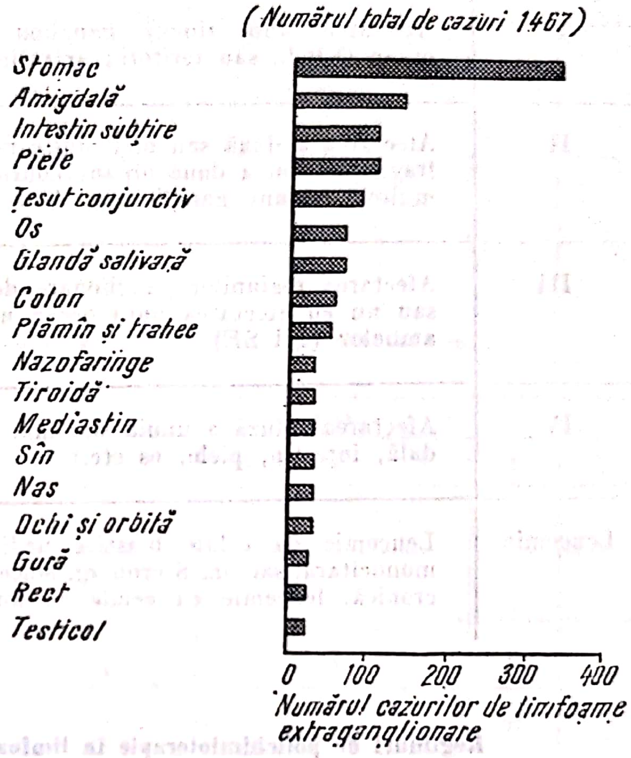


Fig. 6.14. — Localizările limfoamelor extraganglionare

Tratament. Schemele de *tratament* ale L.M. ne-hodgkiniene variază în raport cu stadiul clinic.

În stadiul I se face o iradiere a tuturor regiunilor ganglionare supra-diafragmatice, cu excepția mediastinului, cu o doză totală de 4 000 R. Tumorile voluminoase necesită o doză suplimentară de 1 500 R. În cazul în care se suspectează existența unor focare oculte de boală la radioterapie se adaugă chimioterapia. Aceasta se face cu *Ciclofosfamidă*, *Vincristină* și *Prednison*, care pot fi asociate în două regimuri (tabelul 6. XIV.).

În stadiul II se pot aplica două scheme de tratament. Prima cuprinde o *iradiere „în manta“*, fără mediastin, ca în stadiul I, urmată sau nu de chimioterapie, cu *schemă CVP*, *sau VCP* și, după un an, *imunoterapie*. În cazul în care se suspectează existența unor focare oculte subdiafragmatice se recurge la a doua schemă, care cuprinde o *iradiere „în manta“*, fără mediastin + *o iradiere*

---

* L.M. limfocitare slab diferențiate (mai frecvente la copii) pot evolua spre o L.A. limfoblastică; L.M. limfocitare bine diferențiate (mai frecvente la adulți) pot evolua spre o leucemie limfatică cronică; L.M. histiocitare pot evolua spre o leucemie cu monocite.

Tabelul 6.XIII

Stadiile clinice ale limfoamelor maligne nehodgkiniene

Stadiul	Descrierea
I	Afectarea unui singur ganglion sau regiuni ganglionare sau unui singur organ O.R.L. sau teritoriu extralimfatic (I E)
II	Afectarea a două sau mai multe regiuni ganglionare de aceeaşi parte a diafragmului sau a două organe contigue sau a unui organ şi a uneia sau mai multor regiuni ganglionare de aceeaşi parte a diafragmului (II E)
III	Afectarea regiunilor ganglionare de ambele părţi ale diafragmului, asociată sau nu cu afectarea unui organ nelimfatic (III E), a splinei (III S) sau a ambelor (III SE)
IV	Afectarea difuză a unuia sau mai multor organe nelimfatice (stomac, amigdală, intestin, piele, os etc.)
Leucemic	Leucemie cu celule blastice nediferenţiate (celule stem), leucemie histiomonocitară, sarcom Sternberg, leucemie acută limfoblastică, leucemie limfatică cronică, leucemie cu celule cu nucleu incizat.

Tabelul 6.XIV

Regimuri de polichimioterapie în limfoamele maligne nehodgkiniene

Medicamentul	Doza mg/m^2	Calea de administrare	ziua				
			1	2	3	4	5
A. REGIMUL CVP							
Ciclofosfamidă (CFA)	300/zi	i.v.	×	×	×	×	
Vincristină (VCR)	1	i.v.	×				
Prednison (Pred)	40/zi	oral	×	×	×	×	
B. REGIMUL VCP							
Vincristină (VCR)	1,4	i.v.	×				
Ciclofosfamidă (CFA)	300/zi	i.v.		×	×	×	×
Prednison (Pred)	40/zi	oral		×	×	×	×

Notă: Se face un ciclu pe lună timp de 12 luni.

a abdomenului cu o doză totală de 2 500 R (750 R/săptămînal), urmată sau nu de chimioterapie cu *regim CVP sau VCP* şi, după un an, *imunoterapie.*

În stadiile III şi IV schema de tratament cuprinde *chimioterapie intensivă* ± *radioterapie* ± *imunoterapie. Chimioterapia intensivă* poate fi aplicată cu două regimuri (tabelul 6.XV).

Tabelul 6.XV

Scheme de polichimioterapie intensivă în limfoamele maligne nehodgkiniene

A.

Medicamentul	Doza mg/m²	Calea de administrare	ziua						
			1	2	3	4	5	6	7
Adriamicină	50	i.v.	×						
VM 26	60	i.v.	×						
Ciclofosfamidă	600	i.v.	×						
Prednison	40/zi	oral	×	×	×	×	×		

Notă: ciclul este reluat în ziua 22, 43, 64 etc.; se administrează 8 cicluri într-o perioadă de 6 luni.

B.

Medicamentul	Doza mg/m²	Calea de administrare	ziua						
			1	2	3	4	5	6	7
Adriamicină	50	i.v.	×						
VM 26	60	i.v.		×					
Ciclofosfamidă	300	i.v.			×	×			
Prednison	40/zi	oral			×	×	×	×	×

Notă: ciclul este reluat în ziua 25, 49, 73, etc.; se administrează 8 cicluri în total.

Radioterapia nu se asociază decît pentru localizările voluminoase inițial sau care persistă după chimioterapia intensivă. În cazurile cu răspuns incomplet se poate adăuga o chimioterapie cu *CVP sau VCP*.

În rezumat, iradierea este recomandată pentru focarele locale de boală, în timp ce chimioterapia se adresează formelor progresive, generalizate.

Determinările „primare" ale tubului digestiv, surprinse în stadiul localizat, pot fi rezolvate prin *exereză*. Se pot obține supraviețuiri lungi, care uneori echivalează cu o vindecare. Leziunile osoase, unice, pot de asemenea beneficia de chirurgie, de preferat după o prealabilă *iradiere locală* cu doze de 4 500—5 000 R, urmată de cură de întreținere cu monochimioterapie (Vinblastină 0,10 mg/kg/săptămînă). Localizările vertebrale și cutanate se iradiază, iar cele seroase se tratează prin *aplicări locale de izotopi radioactivi* (198 *Au*). Formele cefalice (cavum, inel Waldeyer, amigdale) necesită o iradiere energică, care trebuie făcută de un radioterapeut experimentat. Este necesară iradierea suplimentară a căilor de drenaj limfatic, ca și a grupelor ganglionare adiacente, asigurînd o protecție atentă a tiroidei și laringelui. Compresiunea mediastinală poate fi ameliorată prin aplicarea a 3 ședințe de 400 R și diuretice, urmate de doze zilnice de 150—200 R, pînă la doza totală de 3 000—4 000 R. Compresiunea măduvei spinării, diagnosticată în primele ore după debut, poate fi tratată cu succes fără decomprimare chirurgicală, folosind aceeaşi schemă rapidă. Revărsatele pleurale, care rezultă din obstrucţia limfaticelor, pot beneficia de iradierea mediastinului, chiar cînd nu există semne vizibile de adenopatie mediastinală.

În general, radioterapia limfoamelor maligne, care corespund limfosarcomului din vechea terminologie necesită o doză totală de 3 000—3 500 R (1 000 R/săptămînă şi 200 R/şedinţă) în timp ce L.M. care corespund reticulosarcomului necesită doze mai mari (6 000—6 500 R).

L.M. ne-hodgkiniene au un spectru larg de radiosensibilitate, care variază de la tumori extrem de radiosensibile pînă la tumori care nu pot fi influenţate decît cu doze mari, similare cu cele folosite în carcinoame. În prezent se consideră că un mic procent de cazuri cu forme localizate, ganglionare sau extraganglionare, sînt vindecabile cu o radioterapie adecvată ± exereză chirurgicală. *Schema MOPP* dă rezultate similare cu *regimul CVP* cu o durată medie a RC de 12—32 luni. Un *regim ciclic* cu *CFA* + *VCR* + *Ara-C* + *MTX* a produs > 50% remisiuni complete în reticulosarcoame, cu o durată medie de 10 luni. Procentele de supravieţuiri la 5 ani variază astfel: 46% pentru stadiul I şi II, 34% pentru stadiul III, 53% pentru stadiul I E şi 12% pentru stadiul II E. Menţionăm faptul că aprecierea rezultatelor chimioterapiei în LM ne-hodgkiniene este dificilă din două motive: 1) număr mic de cazuri tratat cu fiecare dintre regimuri şi 2) vechea terminologie limfosarcom/reticulosarcom maschează prezenţa subgrupelor de bolnavi cu răspuns potenţial mai bun decît al întregului grup. Interesantă este relaţia care a putut fi stabilită între tipul histologic şi citologic de boală (din noua clasificare) şi durata de supravieţuire (tabelul 6.XVI). Utilizarea noii terminologii a arătat că remisiunile complete apar semnificativ mai frecvent şi au o durată mai mare la pacienţii cu tip histologic nodular decît la cei cu formă difuză. Noua terminologie este superioară întrucît permite aprecierea eficacităţii diverselor regimuri de chimioterapie.

Tabelul 6.XVI

Relaţia dintre tipul histologic şi citologic şi durata de supravieţuire (ani) în limfoamele maligne nehodgkiniene

Tipul celular	Tipul histologic	
	Nodular	Difuz
1. Limfocitar bine diferenţiat	> 9	> 9
2. Limfocitar slab diferenţiat	9	2
3. Mixt	8	2
4. Histiocitar	3,5	1,3
5. Nediferenţiat (celule stem)	—	0,5

6.13. LEUCEMIA LIMFATICĂ CRONICĂ

Leucemia limfatică cronică (LLC) este o boală malignă a țesutului limfatic, care apare frecvent la grupele de vîrstă peste 50—60 de ani și se caracterizează citologic prin acumularea de limfocite mici, neproliferante, areactive și cu durată de viață lungă. Clinic, predomină adenopatiile, splenomegalia și susceptibilitatea crescută la infecții. Formele clinice și evoluția naturală a bolii sînt extrem de variabile. Unii bolnavi sînt aproape asimptomatici și au o evoluție lentă, alții au manifestări clinice marcate și o evoluție rapidă.

Baze patogenice. În ultimii ani s-au făcut progrese remarcabile în cunoașterea biologiei bolii. Studii de cinetică celulară, efectuate cu izotopi radioactivi, au arătat că în LLC există două populații de limfocite: a) o populație mică de limfocite cu capacitate de proliferare rapidă și durată de viață scurtă (la bolnavii cu limfocitoză moderată și organe normale) și b) o populație mare de limfocite neproliferante și cu durata de viață lungă (la bolnavii cu limfocitoză marcată și organomegalie). Limfocitele neproliferante și cu durata de viață lungă sînt areactive atît *in vitro*, cît și *in vivo*. Raportul dintre cele două populații de limfocite, în cursul evoluției bolii, poate avea unele implicații terapeutice. Limfocitele leucemice, neproliferante, cu durata de viață lungă și areactive prezintă un avantaj ecologic față de limfocitele normale. Ele ocupă toate zonele din țesutul limfatic și apoi, invadează celelalte țesuturi.

Tabelul 6.XVII

Criterii de diagnostic în leucemia limfatică cronică

I. *Clinice:*	a) adenopatie generalizată (superficială și/sau profundă) b) splenomegalie c) subiect $> 50-60$ ani cu infecții repetate în antecedente
II. *Citologice:*	a) în sînge limfocite $\geqslant$ 15 000/mmc$*_1$ cu umbre celulare frecvente b) în măduva osoasă limfocite $\geqslant 50\%*_2$ c) în sînge și măduvă limfoblaști $< 10\%*_3$

$*_1$ la cel puțin două numărători succesive făcute la interval de minimum 24 h și maximum 60 de zile

$*_2$ procentul de limfocite se calculează la 100 de celule neeritroide

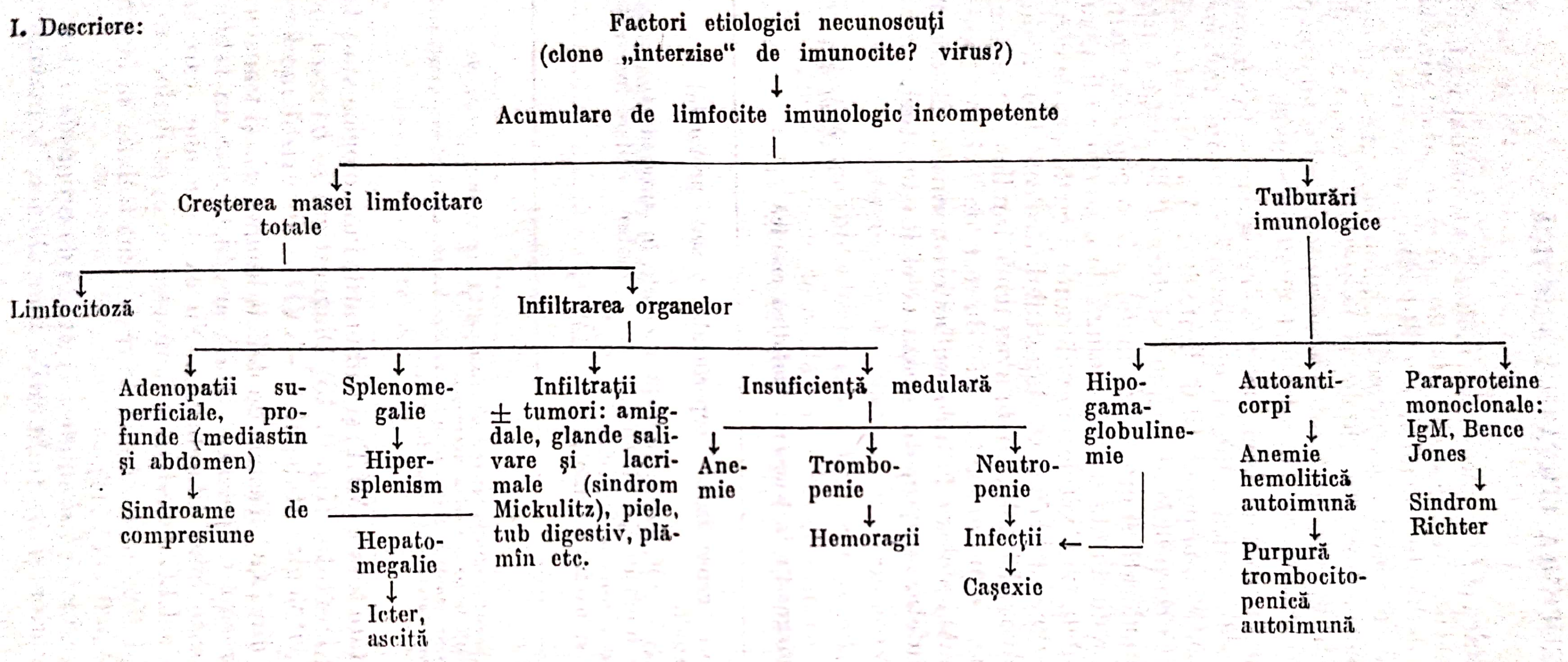
$*_3$ dacă aspiratul medular este necorespunzător (fără grunji) se va face biopsie medulară sau ganglionară (amprentă și secțiune); secțiunile de măduvă arată grupe mari de limfocite.

Creșterea masei limfocitare totale (MLT) și tulburările imunologice stau la baza semnelor clinice și de laborator (fig. 6. 15) Diagnosticul se bazează pe criterii arbitrare clinice și citologice (tabelul 6—XVII). Nu există markeri biologici comparabili cu cei din LGC. Testele de deficit imunologic și transformare blastică a limfocitelor sînt nespecifice. Boala are histologic un tablou de limfom malign cu limfocite bine diferențiate. Nu există semne care să permită delimitarea precisă a LLC de celelalte limfoame maligne limfocitare.

Tratament. Înaintea stabilirii unei scheme de tratament trebuie să facem bilanțul preterapeutic (tabelul 6—XVIII).

Luînd în considerație trei criterii și anume: 1) ritmul de progresie a bolii; 2) tratamentul specific anterior și 3) tulburările imunologice, bolnavii cu

I. Descriere:


Factori etiologici necunoscuţi
(clone „interzise" de imunocite? virus?)
Acumulare de limfocite imunologic incompetente
Creşterea masei limfocitare totale
Tulburări imunologice
Limfocitoză
Infiltrarea organelor
Adenopatii superficiale, profunde (mediastin şi abdomen)
Sindroame de compresiune
Splenomegalie
Hipersplenism
Hepatomegalie
Icter, ascită
Infiltraţii ± tumori: amigdale, glande salivare şi lacrimale (sindrom Mickulitz), piele, tub digestiv, plămîn etc.
Insuficienţă medulară
Anemie
Trombopenie
Hemoragii
Neutropenie
Infecţii
Caşexie
Hipogamaglobulinemie
Autoanticorpi
Anemie hemolitică autoimună
Purpură trombocitopenică autoimună
Paraproteine monoclonale: IgM, Bence Jones
Sindrom Richter

II. Diagnostic: > 50—60 ani, adenopatie, splenomegalie, limfocitoză, umbre celulare, insuficienţă medulară

III. Tratament: specific: chimioterapie (substanţe alchilante, antimetaboliţi), corticoterapie, radioterapie, splenectomie; nespecific: milurit, transfuzii de eritrocite, antibiotice, imunoglobuline.

IV. Evoluţie: 5—20 ani

Fig. 6.15. — Schema leucemiei limfatice cronice.

Tabelul X VIII

Programul de investigație pentru bolnavii cu leucemie limfatică cronică

I. *Anamneză*

a) vîrstă, sex, ocupație
b) debut, simptome
c) tratament anterior specific (data, doza, schema, răspunsul)
d) tratament anterior nespecific (data, doza, răspunsul)
e) boli concomitente
f) expuneri anterioare la radiații ionizante (data, doza)
g) boli maligne anterioare sau coexistente
h) istoricul familial de boli maligne

II. *Examenul clinic*

a) date generale (înălțime, greutate, t°)
b) măsurarea ganglionilor (diametrul mare/diametrul perpendicular) și specificarea teritoriilor
c) măsurarea splinei (diametrul mare/diametrul perpendicular)
d) măsurarea ficatului (idem)
e) semne hemoragice și infecțioase (tip, teritoriu, extindere).

III. *Examene de laborator*

a) sînge (Hb, Ht, Rt, L, Tr, frotiu)
b) măduva osoasă (puncție aspiratoare→grunji; puncție biopsie → amprente și secțiuni)
c) uree, acid uric, creatinină
d) bilirubinemie (directă și indirectă), timol, TGO, TGP
e) test Coombs direct (gama și nongama)
f) proteine totale din ser și electroforeza proteinelor serice și urinare*
g) imunoelectroforeza proteinelor serice**
h) crioglobuline

IV. *Examene radiologice*

Radiografie toracică (mediastin)

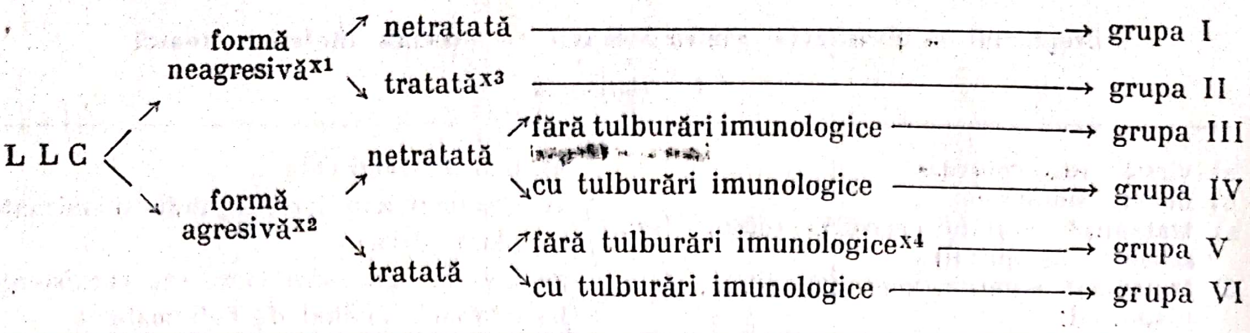
---

* tiparea antigenică a proteinelor din urină
** identificarea imunologică a tipurilor de lanțuri ușoare (k sau λ), pentru paraproteine
N.B. În laboratoare specializate se pot face și alte investigații (ex. imunologice, de cinetică celulară etc.).

LLC pot fi împărțiți convențional în 6 grupe; I) forma neagresivă, netratată; II) forma neagresivă tratată; III) forma agresivă, netratată, cu tulburări imunologice; IV) forma agresivă netratată, cu tulburări imunologice; V) forma agresivă, tratată, fără tulburări imunologice și VI) forma agresivă, tratată, cu tulburări imunologice (fig. 6. 16).

Obiectivul principal al tratamentului este reducerea MLT, în așa măsură încît să dispară infiltrația limfocitară a măduvei, iar aceasta să fie recolonizată cu celule hematopoietice normale.

Bolnavii din grupa I, cu formă neagresivă, netratată vor fi urmăriți, fără nici o medicație specifică. Numărul mare de limfocite, chiar dacă ajunge sau depășește 100 000/mmc., neînsoțit de alte tulburări, nu este o indicație pentru tratament. Aproximativ 50% din bolnavi au o astfel de formă pentru o lungă perioadă și la mulți boala nu se agravează niciodată. Controlul clinic



x1 *Forma neagresivă* se caracterizează prin: a) lipsa simptomelor; b) lipsa anemiei și trombopeniei sau, anemie și trombopenie minimă; c) lipsa semnelor de progresie a bolii >12 săptămîni.

x2 *Forma agresivă* se caracterizează prin: a) simptome și semne clinice în progresie (adenopatie ± sindrom de compresiune; splenomegalie ± hipersplenism; hepatomegalie ± icter și ascită; infiltrarea țesuturilor sau tumori); b) semne de insuficiență medulară: anemie, trombopenie (± hemoragii) și neutropenie (± infecții); c) cașexie.

x3 *Tratament specific:* a) radioterapie; b) chimioterapie; c) corticoterapie.

x4 *Tulburări imunologice:* a) hipoimunoglobulinemie (reducerea gamaglobulinelor la electroforeza proteinelor din ser și/sau reducerea sau absența IgG, IgA sau IgM la imunoelectroforeza proteinelor din ser); b) crioglobulinemie; c) paraimunoglobulinemie; d) anemie hemolitică autoimună (test Coombs direct gama și nongama pozitiv).

Fig. 6.16 — Clasificarea bolnavilor cu leucemie limfatică cronică.

și de laborator trebuie făcut la 6—12 luni și nu mai des, pentru că pericolul psihozei leucemice este mai mare decît al bolii însăși.

Bolnavii din grupa II, cu formă neagresivă, tratată au o evoluție nefavorabilă. Aceasta este explicabil, întrucît în majoritatea cazurilor este vorba de subiecți în vîrstă și cu echilibru biologic fragil. Puțin timp după începerea tratamentului cu agenți alchilanți boala poate să se complice cu o anemie hemolitică Coombs pozitivă. Există următorul paradox aparent: „bolnavii netratați sînt în stare mai bună decît cei tratați". Tactica tratamentului în formă neagresivă a LLC este următoarea: „așteaptă și observă". Înaintea începerii tratamentului specific trebuie excluse alte cauze de boală, în afara LLC, ca sîngerarea digestivă, deficitul de Fe sau vitamine și tuberculoza, tulburări relativ frecvente la indivizii în vîrstă.

Cînd se începe tratamentul? Indicațiile pentru începerea tratamentului sînt prezentate în tabelul 16.XIX.

Bolnavii din grupa III, cu formă agresivă, netratată, fără tulburări imunologice au indicație pentru tratament. La alegerea schemei terapeutice trebuie să ținem seama de status-ul bolii și, în primul rînd, de gradul insuficienței medulare. În cazurile cu insuficiență medulară moderată se începe cu chimioterapie, în cele cu insuficiență medulară severă cu corticoterapie.

Chimioterapia se face cu agenți alchilanți. Cel mai comun folosit este *chlorambucilul (Leukeranul, Chloraminophenul)*. Doza zilnică este de 0,1—0,2 mg/kg, iar doza de întreținere 1—2 mg/zi. Schema de tratament poate fi continuă sau intermitentă. Se preferă ultima metodă. Se obține scăderea limfocitelor (în aproape 70% din cazuri) reducerea ganglionilor (în circa 50% din cazuri)

Tabelul 6.XIX

Indicaţiile de tratament în leucemia limfatică cronică

1) semne de insuficienţă medulară:
   anemie
   neutropenie
   trombopenie
2) anemie hemolitică autoimună
3) splenomegalie tumorală ± hipersplenism
4) adenopatie tumorală ± sindrom de compresiune
5) infiltraţia pielii sau a altor ţesuturi, tumori

N.B. Limfocitoza, chiar> 100 000/mmc, nu constituie o indicaţie de tratament.

şi a splinei (în 25% din cazuri). Medicamentul are avantajele că poate fi administrat la bolnavi ambulator, are o bună absorbţie gastro-intestinală şi este lipsit de efecte secundare, ca vărsături, alopecie şi cistită. Dar, infiltraţia limfocitară a măduvei cedează lent, uneori deloc. La unii bolnavi limfocitoza şi neutropenia persistă cu toată reducerea numărului total de leucocite. Anemia şi trombocitopenia sînt frecvent neinfluenţate de chlorambucil. Hipoimunoglobulinemia răspunde rar la agenţii alchilanţi. Tratamentul prelungit cu chlorambucil poate agrava neutropenia. Pot să apară infecţii severe, care să ducă la exitus. Astfel, chimioterapia intensivă în LLC poate avea efecte negative. Cele mai bune rezultate sînt rareori comparabile cu cele obţinute în LA. În cazurile cu trombopenie se preferă *Ciclofosfamida* (2 mg/kg/zi), întrucît deprimă seria trombocitară mai puţin decît ceilalţi agenţi alchilanţi.

Cînd semnele de insuficienţă medulară sînt severe se începe tratamentul cu hormoni steroizi (tabelul 6-XX) şi se continuă cu agenţi alchilanţi, imediat după îmbunătăţirea funcţiei medulare. Se dă, de exemplu, prednison, în doză de 1 mg/kg/zi, oral. Iniţial, numărul de limfocite din sînge creşte, dar, după 2—3 săptămîni, scade, în timp ce numărul de trombocite, neutrofile şi Hb creşte. Ganglionii, splina şi ficatul se reduc treptat, iar purpura dispare rapid. În această etapă se poate asocia chlorambucilul (0,1—0,2 mg/kg/zi). Dacă persistă trombocitopenia se preferă ciclofosfamida (2 mg/kg/zi). Chlorambucilul se continuă pînă cînd tabloul sanguin revine aproape de normal, iar splina şi ganglionii se reduc. Steroizii se scad gradat, între a 4-a şi a 6-a săptămînă de cură. Doze mici de chlorambucil pot fi continuate mai multe luni. Reducerea infiltraţiei cu limfocite a măduvei necesită peste trei luni de tratament. Dar, terapia prelungită cu agenţi alchilanţi are riscul apariţiei unei depresiuni medulare cronice. Cu o astfel de schemă de tratament se pot obţine remisiuni, care durează luni sau ani.

Tratamentul antileucemic se poate complica cu creşterea acidului uric şi semne clinice de hiperuricemie (litiază renală urică). Aceasta este cu atît mai posibilă la bolnavii cu LLC, cu cît aceştia sînt subiecţi în vîrstă, cu boli cardiovasculare şi funcţii renale scăzute. Ca atare, se recomandă de la începutul tratamentului antileucemic să se facă profilaxia hiperuricemiei: inhibitori ai *xantinoxidazei (Milurit 400—600 mg/zi)*, hidratare şi alcalinizarea urinii. Această terapie se opreşte cînd numărul de leucocite a revenit la normal. Curele scurte de Milurit previn apariţia unor efecte secundare („rash").

Bolnavii care prezintă forme de boală localizată: splenomegalie tumorală, adenopatie tumorală şi dureroasă, infiltraţii în anumite ţesuturi sau organe (piele, amigdale, glande salivare, conjunctive, stomac), pot beneficia de *radioterapie.* Această metodă de tratament este dificil de standardizat și se adaptează la fiecare caz în parte. Dozele și schemele se stabilesc în colaborare cu radioterapeutul. Doza pe ședință poate varia între 50—100 R, iar doza totală între 200—1 000 R.

Studiile de cinetică celulară, efectuate cu izotopi radioactivi au arătat că reducerea maselor tumorale cu radioterapie este urmată de o creștere a populației de limfocite proliferante, adică cu capacitate de a intra în mitoză. Aceasta constituie o indicație pentru folosirea, în această etapă, a unor agenți care acționează specific în ciclul celular. În adevăr, cu *Citozin arabinozidă* și *Ciclofosfamidă*, în cure de 4 zile, la interval de 21 de zile, se pot obține remisiuni în 50% din cazuri. Ele se însoțesc de o revenire a imunocompetenței și de creșterea nivelului de imunoglobuline.

Aceste date recente impun o reconsiderare a indicațiilor antimetabolitelor în tratamentul LLC.

Bolnavii din grupa IV, cu formă agresivă netratată, cu tulburări imunologice (anemie hemolitică autoimună) se tratează cu hormoni steroizi. Doza inițială de *Prednison* sau de echivalent variază între 25 și 100 mg/zi, în funcție de intensitatea procesului. Uneori, sînt necesare doze mai mari de 160—200 mg/zi. Cînd hemoliza se oprește, se scade treptat, pînă la doza minimă eficientă. Se obține de obicei o scădere a numărului de reticulocite și, uneori, o scădere a titrului testului Coombs. Dar, doza de menținere este frecvent mai mare și poate duce la apariția de efecte secundare.

Corticoterapia prelungită poate declanșa sau accentua la bolnavii în vîrstă unele boli cum sînt diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă congestivă și osteoporoza. Bolnavii cu LLC sînt de asemenea sensibili la infecții din cauza neutropeniei și a hipoimunoglobulinemiei. Reactivarea unor leziuni vechi tuberculoase poate duce la o diseminare miliară, fatală.

Indicațiile corticoterapiei în LLC sînt prezentate în tabelul 6.XX.

Hemoliza autoimună din LLC poate de asemenea să răspundă la imunosupresive ca *mercaptopurina*, *azathioprina* sau *thioguanina.*

Dacă hormonii steroizi și imunosupresivele nu influențează anemia hemolitică autoimună și gradul de anemie pune în pericol viața bolnavului se recurge la *transfuzii de eritrocite spălate.* În ultimă instanță se ia în discuție

Tabelul 6.XX

Indicațiile corticoterapiei în leucemia limfatică cronică

1) semne de insuficiență medulară:
    a) anemie
    b) trombopenie (± hemoragii)
    c) neutropenie (± infecții)
2) anemia hemolitică autoimună
3) purpura trombocitopenică autoimună
4) lipsă de răspuns la agenții alchilanți

splenectomia. Splenectomia poate ameliora anemia hemolitică autoimună, dar riscurile operatorii la bolnavii cu LLC nu sînt neglijabile.

Splenectomia este indicată în LLC în cazurile cu anemie hemolitică autoimună, trombopenie autoimună (care nu răspund la corticorticoterapie sau imunosupresive), în hipersplenismul sever (care nu răspunde la chimio- sau radioterapie) şi mai ales cînd cu ajutorul eritrocitelor proprii marcate cu radioizotopi se constată o activitate hemolitică crescută la nivelul splinei.

Aplazia eritrocitară pură poate fi o cauză rară a anemiei din LLC. Se presupune că ea are un mecanism autoimun. Terapia cu *androgeni* şi *corticosteroizi* nu dă rezultate. Se pot obţine remisiuni complete după splenectomie şi ciclofosfamidă, administrată perioade lungi de timp.

Bolnavii din grupa V şi VI, cu formă agresivă, tratată, cu sau fără tulburări imunologice, pun probleme similare cu cei din grupa III şi IV. Înainte de a face o schemă de tratament ei vor fi reevaluaţi, conform indicaţiilor din tabelul 6.XVIII.

O complicaţie tumorală rară a LLC este *sindromul Richter*, frecvent nerecunoscut. El are caracteristici clinice (adenopatie localizată, febră persistentă şi pierdere ponderală marcată), serologice (proteină M monoclonală, de obicei IgM sau Bence Jones în ser şi/sau urină) şi histologice (limfom histiocitar, pleomorf, cu celule multinucleate, confundate cu celulele Reed-Sternberg). Această fază terminală a LLC a fost comparată cu faza de metamorfozare a LGC. Unii autori au comunicat această complicaţie ca o transformare a LLC în boală Hodgkin. *Iradierea locală sau alcaloizii de vinca* dau rezultate mediocre.

În stadiul de experimentare clinică şi cu rezultate variabile sînt următoarele metode: *serul antilimfocitar*, *iradierea totală a corpului*, *iradierea extracorporeală a sîngelui şi* P^{32}.

Administrarea *imunoglobulinelor*, ca adjuvant la tratamentul sau profilaxia infecţiilor este larg utilizată în practică, deşi nu are eficacitate verificată.

Ca măsuri generale de profilaxie se va contraindica cura heliomarină şi vaccinarea antivariolică. Cura heliomarină poate declanşa progresia bolii. Vaccinarea antivariolică poate fi urmată de o leziune gangrenoasă cu viremie rapidă, uneori fatală.

În ceea ce priveşte prognosticul, există o tendinţă de a supraestima supravieţuirea bolnavilor cu LLC. Durata medie de viaţă este considerată cea mai lungă din toate tipurile de leucemie. Studiile recente, pe serii mari de bolnavi, arată că supravieţuirea medie este în jur de 5 ani şi numai un număr mic de bolnavi supravieţuiesc una sau două decade.

LLC constituie încă o „enigmă terapeutică". Evoluţia cronică, variabilă, face dificilă interpretarea corectă a rezultatelor obţinute cu metodele actuale de tratament. Nu există dovezi că terapia specifică poate influenţa semnificativ evoluţia bolii.

Se aşteaptă un progres din aplicarea mai judicioasă a chimioterapiei bazată pe studii de cinetică celulară.

6.14. MIELOMUL MULTIPLU

Mielomul multiplu (MM) este o boală neoplazică a ţesutului sanguin, care se caracterizează prin proliferarea malignă a plasmocitelor şi sinteza unei cantităţi anormale de imunoglobulină (Ig) omogenă structural şi/sau a fracţiunilor acesteia. Proliferarea plasmocitară malignă poate fi localizată ($<10\%$ din cazuri) (plasmocitom solitar, medular sau extramedular), sau diseminată ($>90\%$ din cazuri) (mielom multiplu, plasmocitoză malignă difuză, leucemie cu plasmocite).

Baze patogenice şi clinice. Boala poate fi asimptomatică o perioadă îndelungată (luni sau ani). Manifestările clinice au la bază două tulburări fundamentale şi anume: infiltraţia cu celule tumorale (mielomatoase) a măduvei osoase şi/sau altor organe sau ţesuturi şi anomaliile proteice (fig. 6.17). Acumularea celulelor mielomatoase în măduva osoasă duce la apariţia tumorilor, a leziunilor osteolitice şi a insuficienţei medulare. Tumorile şi leziunile osteolitice explică apariţia durerilor, a fracturilor patologice, a deformărilor scheletului şi fenomenele de compresiune. Insuficienţa medulară este responsabilă, parţial, de apariţia sindromului anemic, hemoragic şi infecţios. Anomaliile proteice sînt caracteristice în MM. Omogenitatea structurală a proteinelor mielomatoase („component M“ sau „paraproteină“) are o importanţă deosebită în stabilirea diagnosticului. Tehnici de electroforeză şi imunoelectroforeză a serului şi/sau urinii pun în evidenţă, la 99% din bolnavi, concentraţii crescute de proteine mielomatoase sub formă de: a) molecule complete de Ig (IgG, IgA, IgD sau IgE); b) lanţuri uşoare libere ($\varkappa$ sau λ), izolate, sau ataşate de moleculele complete de Ig; c) fragmente de lanţuri grele. Caracteristicile fizice şi chimice ale Ig mielomatoase şi tipul de Ig sînt determinanţi importanţi pentru tabloul clinic (tabelul 6.XXI). Proteinele mielomatoase pot reprezenta concentraţii anormale de Ig normale, cu funcţie de anticorpi, sau proteine alterate structural şi anormale funcţional. Cantitatea de component M (în raport direct proporţional cu masa de celule mielomatoase) şi proprietăţile biologice ale acestor proteine contribuie, direct sau indirect, la unele semne şi simptome clinice şi de laborator. Atingerea renală, de cauze variate, este foarte frecventă (60–80% din cazuri) şi poate domina tabloul clinic. Hipercalcemia (datorită distrucţiei osoase şi imobilizării prelungite) şi hiperuricemia (datorită turnoverului crescut celular) contribuie la apariţia insuficienţei renale. În cazuri rare, cu amiloidoză severă a glomerulilor, poate să apară sindromul nefrotic.

Complicaţiile neurologice cele mai frecvente sînt compresiunea măduvei spinării şi a rădăcinilor nervoase (circa 33% din bolnavi). Ele se datoresc

Tabelul 6.XXI

Caracteristici clinice ale mielomului multiplu legate de tipul de proteină mielomatoasă

Clona de proteină	Incidenţa (%)	Frecvenţa proteinuriei Bence-Jones (%)	Tipuri de lanţuri uşoare	Mobilitatea electroforetică[*2]	Particularităţi clinice
IgG	55—65	∾ 30	$k \gg \lambda$	γ	Ig normale → infecţii frecvente mult scăzute IgG mult crescute în ser → sindrom de hipervîscozitate Ritm lent de creştere a masei tumorale → hipercalcemie redusă; amiloidoză rară
IgA	18—25	∾ 30	$k \equiv \lambda$	β	Complicaţii infecţioase mai rare Hipercalcemia redusă; amiloidoza frecventă
Bence-Jones	15—23	100[*1]	$k > \lambda$	$\gamma - d_2$	Creşterea rapidă a masei tumorale leziuni osteolitice multiple; hipercalcemie marcată Incidenţă crescută a insuficienţei renale şi amiloidozei
IgD	0,6—2	95	$\lambda \ggg k$	$\gamma - \beta$	Predominanţă la bărbaţi şi debut la vîrstă mai tînără. Frecvent adenomegalii, hepatosplenomegalie, manifestări extraosoase, amiloidoză, azotemie şi anemie severă. Proteinemie şi nivelul seric al IgD moderate.
IgE	rară	?	?		?

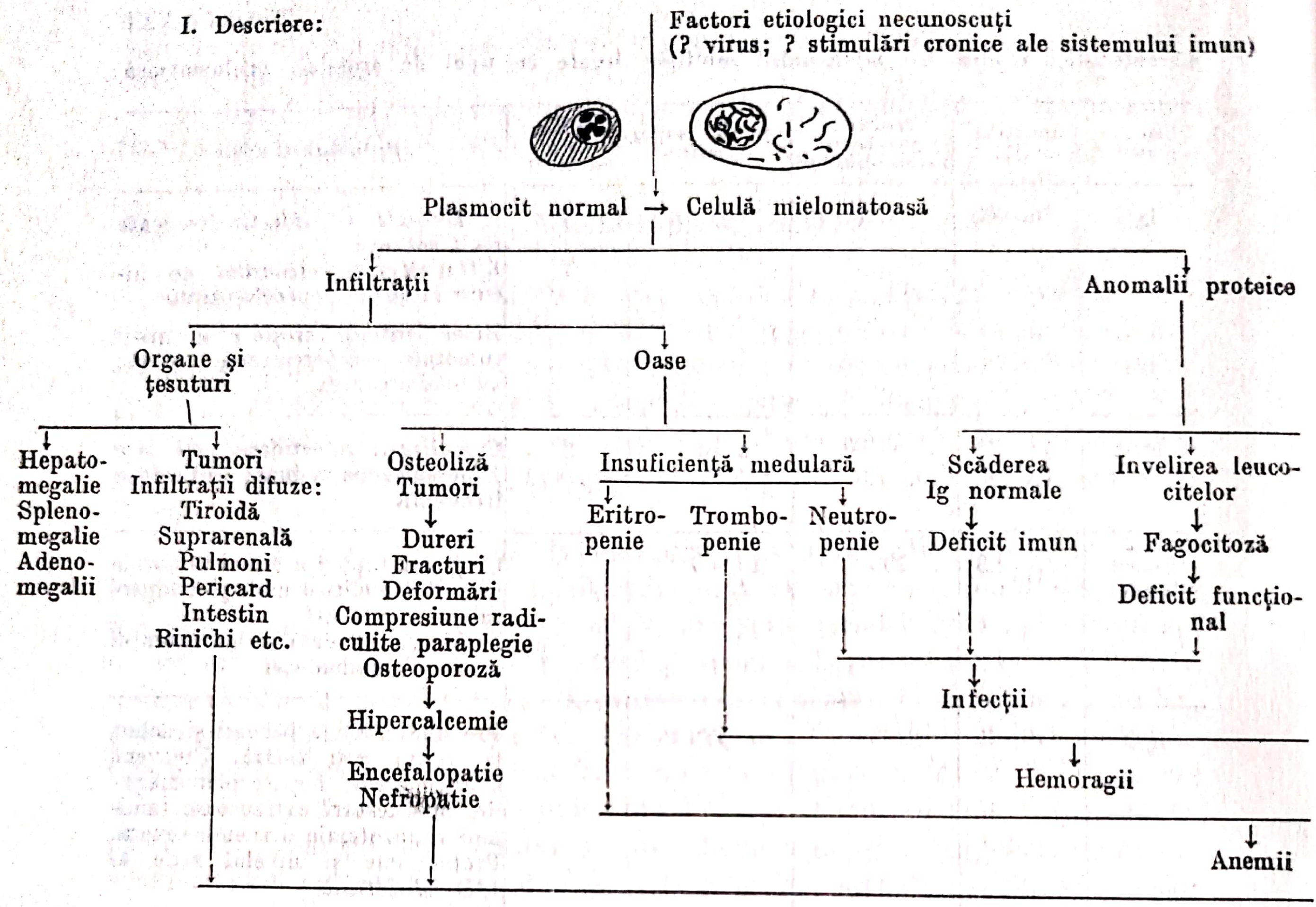
[*1] În foarte rare cazuri proteina Bence Jones nu este asociată cu proteinurie

[*2] Examenele imunoelectroforetice, cu antiseruri polivalente şi monovalente, permit determinarea exactă calitativă şi cantitativă a tuturor tipurilor de proteine din ser şi urină.

infiltraţiei epidurale cu celule mielomatoase sau tasării corpilor vertebrali. Sindromul de hipervîscozitate este relativ rar (circa 4% din cazuri) dar, adesea, cea mai dramatică dintre manifestările clinice, legate în acest caz de cantitatea şi proprietăţile proteinelor mielomatoase. Susceptibiliatea la infecţii bacteriene are la bază, pe lîngă neutropenie şi deficit de fagocitoză, scăderea marcată a Ig normale. S-a constatat o incidenţă crescută a infecţiilor respiratorii (cu germeni grampozitivi, în special *Diplococcus pneumoniae*) şi a infecţiilor urinare (cu E. coli şi *Pseudomonas*).

Evaluarea extinderii şi a ritmului de progresie a bolii este absolut necesară pentru stabilirea conduitei terapeutice. Pacienţii asimptomatici, fără complicaţii metabolice, vor fi urmăriţi clinic şi prin determinări cantitative seriate ale proteinelor mielomatoase.

Tratament. Se începe numai la apariţia simptomatologiei clinice şi/sau a dovezilor cantitative de creştere a masei de celule tumorale. Se urmăreşte


I. Descriere:
Factori etiologici necunoscuţi
(? virus; ? stimulări cronice ale sistemului imun)
Plasmocit normal → Celulă mielomatoasă
Infiltraţii
Anomalii proteice
Organe şi ţesuturi
Oase
Hepatomegalie
Splenomegalie
Adenomegalii
Tumori
Infiltraţii difuze:
Tiroidă
Suprarenală
Pulmoni
Pericard
Intestin
Rinichi etc.
Osteoliză
Tumori
Dureri
Fracturi
Deformări
Compresiune radiculite paraplegie
Osteoporoză
Hipercalcemie
Encefalopatie
Nefropatie
Insuficienţă medulară
Eritropenie
Trombopenie
Neutropenie
Scăderea Ig normale
Deficit imun
Invelirea leucocitelor
Fagocitoză
Deficit funcţional
Infecţii
Hemoragii
Anemii

II. Diagnostic: 1) Prezenţa celuleior mielomatoase (> 10%) în măduva osoasă şi/sau secţiuni de organe;
2) Creşterea monoclonală a Ig („component M“) în ser şi/sau urină;
3) Leziuni osoase osteolitice

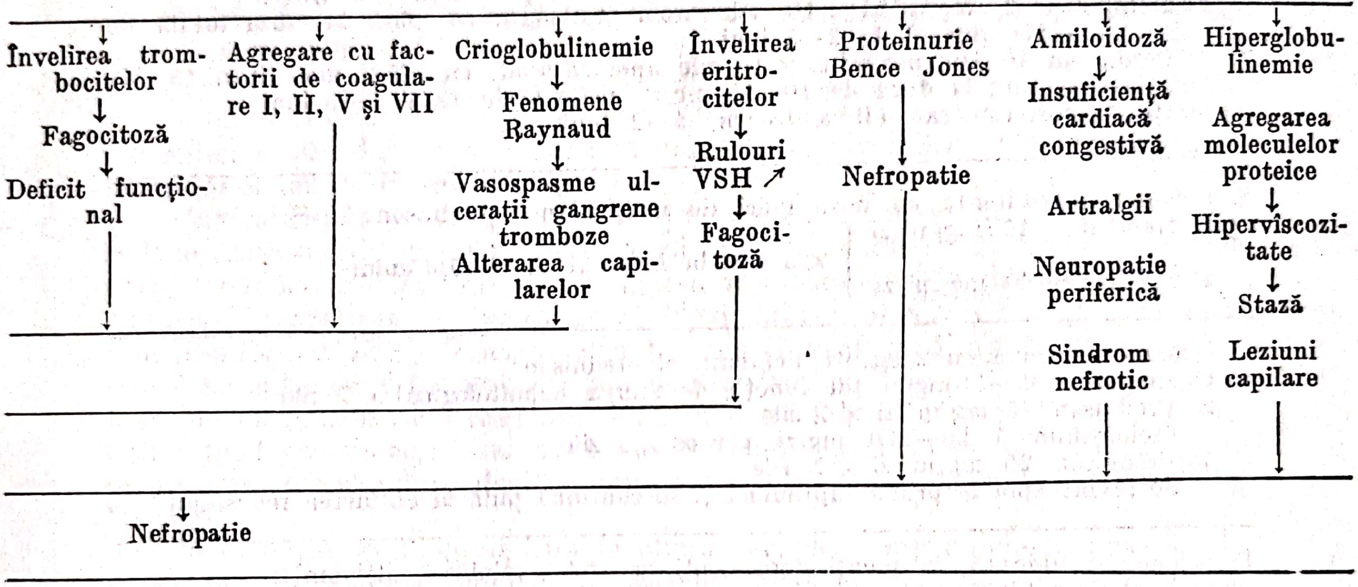
III. Tratament: chimioterapie (agenţi alchilanţi: melphalan, ciclofosfamidă, chlorambucil ± agenţi depen-

IV. Evoluţie: 3—4 ani; factori agravanţi: Ig D, lanţuri uşoare tip λ; proteinuria Bence Jones, creşterea.

Fig. 6.17. — Schema

reducerea sau eliminarea infiltraţiei plasmocitare anormale din ţesuturi şi organe (în special din măduva osoasă). Aceasta va fi urmată de reducerea sau dispariţia proteinelor mielomatoase din ser şi/sau urină şi de ameliorarea sau dispariţia tulburărilor clinice şi biochimice.

Radioterapia, ca metodă unică, se aplică numai la bolnavii cu plasmocitom solitar. Cu doze de 3 000—3 500 R se poate obţine o remisiune prelungită sau eradicarea leziunii. Apariţia sau persistenţa componentului M după eradicarea leziunii indică prezenţa celulelor mielomatoase în alte zone ale organismului.


Învelirea trombocitelor
Fagocitoză
Deficit funcţional
Agregare cu factorii de coagulare I, II, V şi VII
Crioglobulinemie
Fenomene Raynaud
Vasospasme ulceraţii gangrene tromboze
Alterarea capilarelor
Învelirea eritrocitelor
Rulouri
VSH ↗
Fagocitoză
Proteinurie Bence Jones
Nefropatie
Amiloidoză
Insuficienţă cardiacă congestivă
Artralgii
Neuropatie periferică
Sindrom nefrotic
Hiperglobulinemie
Agregarea moleculelor proteice
Hipervîscozitate
Stază
Leziuni capilare
Nefropatie

denţi de ciclul celular: MTX, VCR etc.); corticosteroizi; radioterapie; plasmafereză; simptomatic.

progresivă a nivelului proteinei mielomatoase

mielomului multiplu.

Iradierea poate reprezenta un tratament adjuvant al chimioterapiei pentru leziunile osoase dureroase şi pentru tumorile care comprimă şi alterează funcţia unor structuri vitale (ex. măduva spinării). Pentru ameliorarea durerilor sînt suficiente dozele de 500 R. Pentru consolidarea fracturilor patologice şi prevenirea compresiunilor dozele eficiente sînt de circa 1 500 R.

Chimioterapia este metoda terapeutică de elecţie. Se aplică bolnavilor care au o formă diseminată de boală, sau care prezintă o creştere semnificativă şi susţinută a procentului componentului M (>25% peste nivelul inițial) și/sau progresia leziunilor litice. Cele mai bune rezultate s-au obținut cu agenți alchilanți (phenylalanin muștaruri, ciclofosfamidă, chlorambucil).

Phenylalanin muștarurile (Melphalanul sau Alkeranul, Sarcolysina) sînt cele mai eficiente. Melphalanul (Alkeranul) se administrează oral, cu 15—30 minute înainte de micul dejun sau înainte de culcare, în diferite regimuri terapeutice (tabelul 6.XXII). În regimul continuu, cu doze mici, se dau

Tabelul 6.XXII

Scheme de tratament în mielomul multiplu

A Schema continuă cu doze mici de melphalan + prednison + androgeni:
1) Melphalan 3 mg/m^2/zi × 10 zile apoi 1,5 mg/m^2/zi pînă la doza totală de + → 200 mg/m^2, în 2—3 luni
2) Prednison 40—80 mg/m^2/zi × 10 zile apoi se scade cu 25% din 10 în 10 zile, ± ← pînă la doza de 10—15 mg/zi, pe o perioadă de 2—3 luni
3) Metiltestosteron sau alt androgen, 1—2 luni

B Schema intermitentă cu doze mari de melphalan + prednison:
1) Melphalan 10 mg/m^2/zi
+
2) Prednison 60 mg/m^2/zi
} × 4 zile la interval de 6 săptămîni

C Schema succesivă cu 2 agenți alchilanți și prednison:
1) Melphalan 2—4 mg/zi (în funcție de starea hematologică) × 7 zile
2) Prednison 25 mg/m^2/zi × 7 zile
3) Ciclofosfamidă 50—100 mg/zi per os × 7 zile
4) Prednison 25 mg/m^2/zi × 7 zile
Se revine apoi la prima săptămînă și se continuă pînă la obținerea remisiunii

D Schemă combinată cu agenți dependenți de ciclul celular + alchilanți:
1) Methotrexat 50 mg/m^{2}i.v. ziua 1 ora 16
2) Vincristine 1,4 mg/m^2 (nu > 2 mg) i.v. ziua 2 ora 8
3) Melphalan 0,05 mg/kg/zi per oral începînd din ziua 3 ora 8 × 12 zile
Ciclul se repetă la 28 zile sau intervale mai mari, în funcție de starea hematologică, pînă la obținerea remisiunii.

3 mg/m^2/zi, timp de 10 zile, apoi se scade doza la 1,5 mg/m^2/zi; doza totală este de circa 200 mg/m^2 în 2—3 luni. În regimul intermitent, cu doze mari, se dau 10 mg/m^2/zi, timp de 4 zile, la interval de 6 săptămîni. *Sarcolysina* se administrează în doză dublă. Se obțin remisiuni în 20—50% din cazuri. Administrarea intermitentă a unor doze mari pare mai eficace decît administrarea continuă, zilnică, a unor doze mici. Se recomandă controlul atent al leucocitelor și trombocitelor. Cînd apare leucopenia și/sau trombocitopenia, sau cînd acestea sînt anterioare începerii tratamentului, dozele trebuie modificate (tabelul 6.XXIII). Pot să apară următoarele complicații: depresiune medulară și tulburări digestive (greață și vărsături).

Ciclofosfamida (Endoxanul, Cytoxanul) este al doilea medicament în ordinea eficienței și este mai ușor de administrat pe perioade lungi. Se dau, oral, 2—4 mg/kg/zi sau i.v. 10—12 mg/kg, o dată pe săptămînă. După obținerea remisiunii se pot da doze mici de întreținere. Complicațiile care pot să apară sînt: cistita hemoragică, alopecia, leuco- și trombocitopenii.

Tabelul 6.XXIII

Modificarea dozei de Melphalan (Alkeran), în regimul continuu, în raport cu cifra leucocitelor și trombocitelor din mielomul multiplu

Leucocite/mmc	Trombocite/mmc	%din doza zilnică inițială
>5 000	> 100 000	100
4 000—5 000	75 000—100 000	75
3 000—4 000	75 000—100 000	50
2 000—3 000	50 000— 75 000	25
<2 000	<50 000	0

Chlorambucilul (Leukeranul, Chloraminophenul) este mai puțin eficient decît agenții alchilanți frecvenți. Se administrează oral, în doze de 0,2 mg/kg/zi. În asociere cu prednisonul, s-au obținut remisiuni în circa 50 % din cazuri.

Administrarea îndelungată a agenților alchilanți poate duce la apariția leucemiei acute, dar, se apreciază că valoarea remisiunilor obținute depășește riscul unei leucemii acute terminale.

Corticoterapia este un adjuvant prețios al agenților alchilanți, întrucît reduce depresiunea medulară și pare să aibă un efect direct asupra multiplicării plasmocitelor anormale. Adăugarea prednisonului la diversele regimuri cu *agenți alchilanți* ± *anabolizanți* (vezi tabelul 6.XXII.) crește procentul remisiunilor cu 25%. Tratamentul trebuie limitat în timp deoarece există riscul accentuării osteoporozei. S-a demonstrat că administrarea unor doze mari de prednison (200 mg) din două în două zile este mai eficientă asupra bolii, produce alterări mai mici ale funcției suprarenale și, probabil, mai puține efecte secundare decît administrarea zilnică a unor doze mici (30—50 mg).

În cazurile cu răspuns bun la chimioterapie, simptomele clinice dispar, supraviețuirea este prelungită, dar oasele atinse se recalcifică rareori. Rezultatele se apreciază la 4 săptămîni de la începerea tratamentului. Evaluarea obiectivă a răspunsului se face prin determinări cantitative ale componentului M, în ser și urină. Scăderea producției de Ig mielomatoasă la <25 % din valorile anterioare și reducerea excreției de proteină Bence-Jones la <200 mg/zi indică eficiența tratamentului. După terapia cu melphalan + prednison s-a observat un mod caracteristic de regresie a tumorii. La început se produce o scădere rapidă, apoi lentă, pînă la atingerea unui platou, care rămîne stabil luni sau ani, chiar dacă tratamentul este continuat. Ca atare, continuarea administrării melphalanului după primul an nu are valoare majoră la bolnavii care au răspuns la tratament. Durata medie a remisiunilor este de circa 21 de luni. Cazurile rezistente la melphalan pot fi ameliorate după tratament cu ciclofosfamidă. De asemenea, la bolnavii care fac recădere după o remisiune inițială, indusă de melphalan, se poate obține o a doua remisiune cu ciclofosfamidă. Aceasta sugerează posibilitatea existenței unor populații de celule cu sensibilitate diferită la agenții alchilanți și unele avantaje posibile ale regimurilor care cuprind combinații de alchilanți cu prednison (vezi tabelul 6.XXII).

Determinările cineticii celulelor mielomatoase au arătat că fracția de proliferare crește pe măsură ce masa tumorală se micșorează. Aceasta indică eficacitatea posibilă a altor agenți chimioterapici, cu acțiune dependentă de ciclul celular (*Vincristină*, *Methotrexat*, *Cytosin arabinoside*, *Hidroxiuree*, *Azathioprine*), în faza în care masa de celule tumorale rămîne în platou. Recent, au fost experimentate regimuri de tratament variate, în funcţie de ritmul de creştere şi de cinetica celulelor mielomatoase. În formele cu ritm lent de creştere (MM IgG) tratamentul se începe cu agenţi alchilanţi (Melphalan) + prednison şi se continuă cu agenţi dependenţi de ciclul celular (MTX, VCR, etc.). În formele cu creştere celulară rapidă (MM IgA) este preferabil să se înceapă tratamentul cu agenţi dependenţi de ciclul celular şi să se continuie cu agenţi alchilanţi. *Schema MTX + VCR + Melphalan* (vezi tabelul 6.XXII.) pare eficientă şi bine tolerată. La bolnavii cu valori crescute ale creatininei şi ureei serice doza de MTX se reduce la 1/2 din cea calculată. Alte tipuri de regimuri' care includ agenţi alchilanţi în combinaţie cu alte medicamente care acţionează independent de ciclul celular (ex. *Adriamicina*, 30 mg/m^2 i.v. repetată la fiecare 4 săptămîni) par de asemenea utile în inducerea remisiunii.

O atenţie deosebită trebuie acordată complicaţiilor renale, nervoase, infecţioase etc., care pot duce la exitus. Se va atrage atenţia bolnavilor cu leziuni osoase multiple asupra pericolului traumatismelor (chiar minore) sau a mişcărilor bruşte, care pot duce la apariţia fracturilor patologice sau a tasărilor vertebrale.

Corsetele ortopedice pentru coloana vertebrală şi coaste sînt utile, dar trebuie utilizate pe perioade scurte, pentru a se evita atrofia musculară şi obişnuinţă. Mobilizarea este de primă importanţă pentru prevenirea hipercalcemiei, dar este adesea dificilă din cauza durerilor şi a fracturilor.

Insuficienţa renală severă, acută sau cronică, este adesea ireversibilă. De aceea sînt necesare mijloace de prevenire, ori de cîte ori este posibil. Se vor evita deshidratarea, intervenţiile chirurgicale, biopsiile sau cateterizările tractului urinar. Hipercalcemia trebuie depistată precoce şi tratată energic. Se va face o hidratare masivă cu 4 000—6 000 ml ser fiziologic pe zi, administrat oral şi/sau parenteral, pentru a se creşte diureza la 3 000—4 000 ml/zi, sau peste. Se va asocia Furosemid 60—120 mg/zi, urmărindu-se echilibrul circulator şi electrolitic. Corticosteroizii (Prednison 60—100 mg/zi per os sau doze echivalente administrate i.v.) ameliorează hipercalcemia (probabil prin acţiune directă asupra absorbţiei osoase). În cazurile refractare se utilizează mixturi de fosfat de sodiu şi potasiu, pe perioade scurte. Recent, s-a constatat că *Mythramicina*, administrată i.v. în doze de 15 μg/kg/zi × 4 zile, produce rapid restaurarea echilibrului calciului, dispariţia durerilor şi vindecarea leziunilor osteolitice, prin inhibarea activităţii osteoclastelor. Nivelul acidului uric din ser trebuie urmărit cu atenţie, în special după începerea tratamentului. Se va asigura hidratarea, alcalinizarea urinii şi se vor adăuga *inhibitori ai xantinoxidazei (Zyloric Milurit)*, pentru scăderea producţiei de uraţi. În cazurile cu insuficienţă renală acută se va începe imediat rehidratarea şi se vor trata energic factorii agravanţi (hipercalcemia, hiperuricemia şi infecţia). *Dializa renală*, de scurtă durată, poate produce regresia tulburărilor acute. În cazurile cu insuficienţă renală cronică s-a observat regresia azotemiei după tratamentul specific, eficient, al bolii de bază. Dacă atingerea renală este severă, cu acidoză, răspunsul la tratament este rar favorabil. Foarte puţini bolnavi cu amiloidoză şi sindrom nefrotic răspund la chimioterapie.

cu scăderea depozitelor de amiloid şi ameliorarea marcată a funcţiei renale. Rareori, cînd insuficienţa renală este progresivă şi domină tabloul clinic, hemodializa cronică poate fi utilă şi poate prelungi supravieţuirea. La bolnavii cu sindrom de hipervîscozitate sanguină tulburările clinice, inclusiv funcţia renală, se pot ameliora după *plasmafereză*. Sînt necesare plasmafereze energice deoarece IgG, spre deosebire de IgM, se găsesc în cantitate mai mare extravascular şi refac rapid valorile sanguine. Se extrag 500 ml sînge în pungi de plastic, speciale. Se centrifughează 3—15' la 2 000—2 500 turaţii/'. Se înlătură plasma şi se transfuzează eritrocitele, suspendate într-o cantitate mică de ser fiziologic. În cazurile severe poate fi necesară repetarea procedurii, iniţial, de 6—8 ori pe zi. Separatoare celulare, recent introduse în practică, permit extragerea rapidă a unor cantităţi mari de proteine anormale.

Complicaţiile neurologice trebuie recunoscute şi tratate rapid, prin *intervenţii chirurgicale* sau/şi *iradiere*. Dacă paralizia sau paraplegia persistă peste cîteva ore fenomenele sînt, în general, ireversibile. Iradierea este adesea eficientă în compresiunile tumorale, dar tasările vertebrale necesită, de obicei, laminectomie.

Tratamentul infecţiilor trebuie să fie prompt şi intensiv. Antibioterapia se va începe imediat după recoltarea produselor patologice. În infecţiile respiratorii uşoare se începe tratamentul cu penicilină; în infecţiile mai grave, cu stare septicemică, se începe cu combinaţii de cefalotin + gentamicină. Tratamentul va fi corectat, sau completat eventual, după obţinerea antibiogramelor. Eficacitatea administrării profilactice a imunoglobulinelor (gamaglobuline), deşi fundamentată teoretic, nu a fost confirmată în practică.

Anemia, rezistentă la tratamentul bolii de bază, poate răspunde la doze mari de *androgeni*. Recent, un preparat sintetic: *Oxymetholone* (administrat oral, în doze de 1—4 mg/kg/zi, timp de minimum 2 luni) a dus la creşterea Hb şi scăderea necesităţii de transfuzii, într-un număr semnificativ de cazuri cu anemie refractară.

În general, bolnavii cu mielom în remisiune pot să ducă o viaţă activă, cu anumite limite, dictate de starea scheletului, susceptibilitatea la infecţii şi funcţia renală. Supravieţuirea depinde de extinderea bolii, de tipul de Ig mielomatoasă şi de apariţia complicaţiilor. Bolnavii cu MM IgD au o supravieţuire mai scurtă (<1 an) decît a celor cu MM IgG şi IgA (circa 3—4 ani). Aproximativ 60% din pacienţi mor în cursul unei faze acute, caracterizată prin creştere rapidă a celulelor mielomatoase ± febră şi pancitopenie. 20% din bolnavi mor datorită infecţiilor, 6% prin insuficienţă renală şi 4% prin transformarea în LA.

6.15. MACROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖM

Macroglobulinemia Waldenström (MW) sau macroglobulinemia primară (esenţială) este o boală neoplazică a ţesutului sanguin, caracterizată citologic prin proliferarea malignă a celulelor limfoplasmocitare, responsabile de sinteza de IgM. Proliferarea malignă a acestor celule este asociată cu sinteza unor cantităţi mari de globuline M (macroglobuline), de tip monoclonal (K sau λ).

Baze patogenice și clinice. Tabloul clinic este variabil și dominat de trei sindroame: sindromul de hipervîscozitate, sindromul anemic și sindromul hemoragic. În figura 6.18 se prezintă schema bolii cu succesiunea tulburărilor și datele esențiale de diagnostic, tratament și evoluție. La baza semnelor clinice și de laborator se găsesc două tulburări principale: infiltrarea organelor cu celule limfoplasmocitare și secreția excesivă de macroglobuline. care duce la sindromul de hipervîscozitate.

Creșterea excesivă a vîscozității serului se datorește mai multor factori: a) greutatea moleculară mare a IgM; b) forma particulară a acestor molecule (cinci prelungiri ale unui miez central); c) interacțiunea IgM cu eritrocitele și formarea unor conexiuni tridimensionale (celulă-proteină-punți celulare); d) formarea de rulouri de eritrocite învelite cu IgM; e) scăderea vitezei de circulație a sîngelui și formarea de agregate în anumite teritorii, ca retina și SNC.

S-a stabilit o corelație între nivelurile relative ale vîscozității serului (normal = 1,4—1,8) și simptomatologia clinică. S-a introduc conceptul de „prag simptomatic“, care indică nivelul peste care apar semnele clinice. Simptomatologia clinică este excepțională la valori între 2 și 4, rară între 4 și 5 și frecventă între 5 și 10. Bolnavii cu valori peste 10 au totdeauna semne clinice, iar la cei peste 20 există riscul apariției comei. Pe lîngă vîscozitatea serului și alți factori (microcirculația, hematocritul, insuficiența cardiacă pH-ul local etc.) pot contribui la apariția manifestărilor clinice.

În figura 6.19 se prezintă planul de investigație și criteriile de diagnostic.

Tratament. Se aplică în funcție de forma de boală. În forma cu simptomatologie redusă și evoluție lentă, se recomandă urmărirea atentă a bolnavului și abținerea de la o terapie specifică, ca și în LLC. Din contra, în forma agresivă, cu semne de hipervîscozitate, creșterea de organe (tumori) sau insuficiență medulară (anemie, neutropenie, trombopenie) trebuie să se înceapă fără întîrziere un tratament. Obiectivele principale ale tratamentului sînt: corectarea sindromului de hipervîscozitate prin plasmafereză și/sau agenți depolimerizanți ai macroglobulinelor și inhibiția proliferării celulelor limfoplasmocitare prin chimioterapie.

Plasmafereza reprezintă metoda de urgență, specifică sindromului de hipervîscozitate a serului, în așteptarea efectului tardiv al chimioterapiei. Ea are următoarele indicații majore: insuficiența cardiacă congestivă, retinopatia severă, sindromul hemoragic și sindromul neurologic.

În ultimii ani s-au făcut progrese în tehnica de plasmafereză. Recoltarea sîngelui se face în sistem închis ca la donatorii de sînge. Se folosesc ace siliconate și pungi de plastic de 500 ml, care conțin soluție anticoagulantă. După recoltarea sîngelui se păstrează acul în venă și se instalează o perfuzie cu ser fiziologic, cu ritm lent. În acest timp se face centrifugarea sîngelui (la 2 500 t/m, timp de 3 minute, la t° camerei sau la 5 000 t/m, timp de 7 minute, la 4°C). După centrifugare, plasma este îndepărtată iar eritrocitele sînt suspendate într-o cantitate mică de ser fiziologic și retransfuzate.

Cantitatea de sînge, care se extrage la o ședință de plasmafereză, și ritmul ședințelor variază în raport cu nivelurile vîscozității relative ale serului (VRS) și cu simptomatologia clinică. Astfel, în cazurile cu VRS între 5 și 10 care prezintă simptomatologie moderată se scot aproximativ 500 ml sînge o dată sau de două ori pe săptămînă. În cazurile „acute“. cu VRS peste 10, se extrag cantități mari de sînge (3 000—4 000 ml), una sau mai multe zile.

Recent, s-a recurs la un nou procedeu și anume înlocuirea plasmei bolnavului cu o plasmă normală, conservată prin înghețare. Separarea diverselor fracțiuni sanguine se face cu un aparat automat. Avantajele acestui procedeu sînt multiple: extragerea rapidă a unor cantități mari de globuline anormale, corectarea deficitului de imunoglobuline și albumină și retransferarea trombocitelor proprii. Există însă riscul transmiterii hepatitei virale prin plasma conservată.

Suspiciune clinică

Vîrstă > 50 ani
Semne de proliferare limfatică (adenomegalii, splenomegalie, hepatomegalie, tumori etc.)
Sindrom anemic, sindrom hemoragic (epistaxis) şi sindrom de hipervîscozitate serică ↓

Examene de orientare:

Proteine totale = 8—10—15 g %
Vîscozitatea serului>2
VSH > 80 mm/oră
Rulouri eritrocitare
Crioglobuline, teste de floculare pozitive, test Sia pozitiv ↓

Examene de prezumţie:

Electroforeza serului = bandă groasă, monoclonală, între β şi γ, care se modifică după penicilamină ↓

Examene specifice:

Imunoelectroforeza = arc de precipitare caracteristic
Ultracentrifugarea = 10—60% macroglobuline cu constanta de sedimentare 19 u. Svedberg

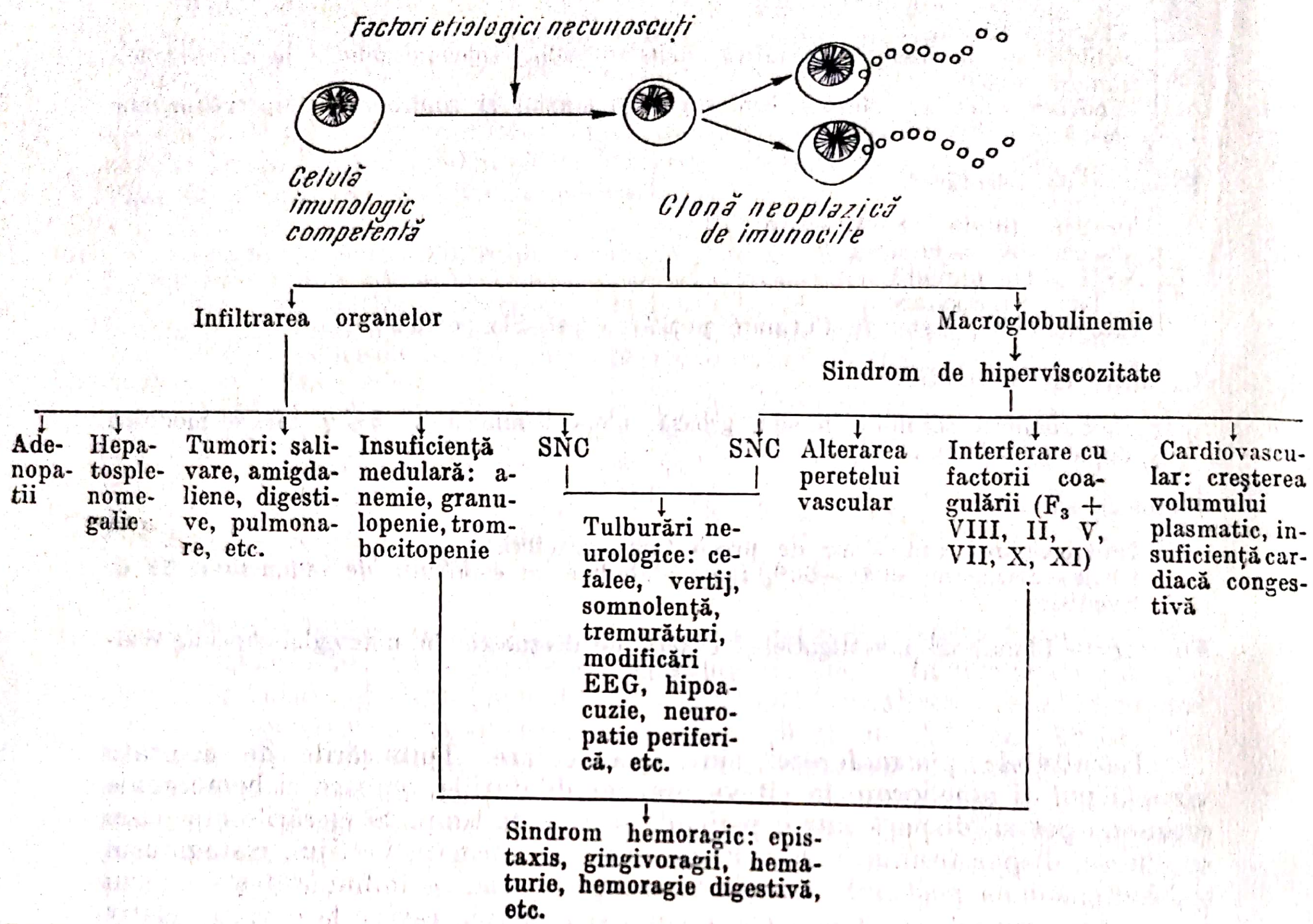
Fig. 6.19 — Planul de investigaţie şi criterii de diagnostic în macroglobulinemia Waldenström.

Rezultatele plasmaferezei sînt spectaculare. Tulburările de acuitate vizuală pot fi ameliorate în cîteva ore, iar dilataţiile venoase şi hemoragiile retiniene pot să dispară într-o perioadă scurtă de timp. Sîngerările mucoasei se opresc, dispar tremurăturile (EEG revine la normal), vertijul, nistagmusul şi hipotensiunea posturală. Creşte toleranţa la frig, se îmbunătăţeşte mersul şi auzul şi, treptat, se corectează anemia şi bolnavul revine la o viaţă relativ normală, într-o perioadă scurtă de timp. Plasmafereza are o eficienţă mai mare în MW decît în MM. Aceasta se explică prin faptul că în prima afecţiune IgM se găseşte circa 80% în sîngele circulant, în timp ce în a doua afecţiune IgG apare numai în jur de 40% în circulaţie.

Plasmafereza nu influenţează anemia hemolitică (Coombs pozitivă), leucopenia, trombopenia sau pancitopenia. Trebuie subliniat faptul că această metodă nu influenţează tulburarea citologică de bază şi ritmul de secreţie al globulinelor anormale. Ca atare, în absenţa altui tratament specific (chimioterapia) sindromul de hipervîscozitate serică reapare după un anumit interval de timp (2—3 săptămîni) de la oprirea plasmaferezelor. De aceea, se recomandă un tratament de întreţinere (extragerea a 1—4 unităţi plasmă la intervale de 1—2 săptămîni). În general, plasmafereza nu dă accidente grave. Au fost semnalate unele incidente imediate (hipotensiune, bradicardie) şi tardive (scăderea proteinelor serice, a albuminei şi gamaglobulinelor, trombopenie etc.).

Agenţii depolimerizanţi ai macroglobulinelor produc disocierea agregatelor de IgM prin reducerea punţilor disulfidice. Se folosesc *DL-penicilamina*, *penicilina G*, *cisteina şi mercaptanul*. DL-penicilamina se administrează în doză de 250 mg la 6 ore interval, în serii de 30 zile de 4—6 ori pe an. Se poate obţine scăderea temporară a IgM, care este urmată de scăderea VRS

I. Descriere


Factori etiologici necunoscuți
Celulă imunologic competentă
Clonă neoplazică de imunocite
Infiltrarea organelor
Macroglobulinemie
Sindrom de hipervîscozitate
Adenopatii
Hepatosplenomegalie
Tumori: salivare, amigdaliene, digestive, pulmonare, etc.
Insuficiență medulară: anemie, granulopenie, trombocitopenie
SNC
SNC
Alterarea peretelui vascular
Interferare cu factorii coagulării (F_3 + VIII, II, V, VII, X, XI)
Cardiovascular: creșterea volumului plasmatic, insuficiență cardiacă congestivă
Tulburări neurologice: cefalee, vertij, somnolență, tremurături, modificări EEG, hipoacuzie, neuropatie periferică, etc.
Sindrom hemoragic: epistaxis, gingivoragii, hematurie, hemoragie digestivă, etc.

II. Diagnostic: vîrsta > 50 de ani, infiltrație limfoplasmocitară medulară, ganglionară sau splenică, macroglobulinemie monoclonală.

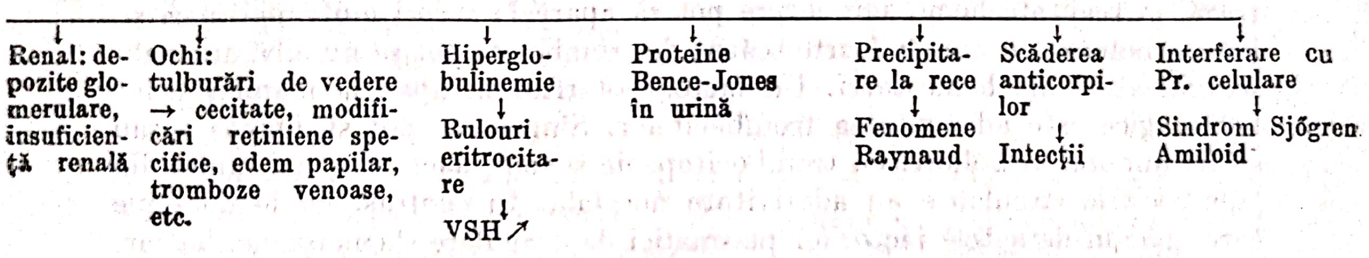
III. Tratament: plasmafereze repetate, agenți depolimerizanți ai macroglobulinelor, chimioterapie (agenți alchilanți: chlorambucil, alkeran, ciclofosfamidă), corticoterapie.

IV. Evoluție 2—18 ani

Fig. 6.18. — Schema macroglobuli-

și ameliorarea stării clinice. În unele cazuri poate fi influențat și sindromul hemolitic cu anticorpi „la rece“, crescînd toleranța la frig. Se presupune că DL-penicilamina ar putea acționa și ca un agent citotoxic moderat, inhibînd sinteza IgM. Penicilina G se administrează i.v. în doze de 10 000 000 U. În interval de o oră se poate obține o scădere a VRS cu 77%. Efectul poate fi crescut prin asociere de *probenecid*, dar este de scurtă durată.

Chimioterapia se face cu *agenți alchilanți (Chlorambucil, Melphalan, Ciclofosfamidă)*. Cel mai activ este Chlorambucilul (Leukeran, Chloraminophene). Se începe cu o doză de 6—8 mg/zi, o perioadă de 2—4 săptămîni. Se continuă cu 2—6 mg/zi, indefinit. Sînt necesare controale hematologice săptămînale pentru a depista semnele de insuficiență medulară. Se atrage


Renal: depozite glomerulare, insuficiență renală
Ochi: tulburări de vedere → cecitate, modificări retiniene specifice, edem papilar, tromboze venoase, etc.
Hiperglobulinemie
Rulouri eritrocitare
VSH ↗
Proteine Bence-Jones în urină
Precipitare la rece
Fenomene Raynaud
Scăderea anticorpilor
Infecții
Interferare cu Pr. celulare
Sindrom Sjögren
Amiloid

aemiei Waldenström.

atenția asupra faptului că dacă, la apariția remisiunii, se întrerupe tratamentul, apare recăderea (după intervale variabile de la cîteva luni la unul-doi ani), care este de obicei rezistentă la tratamentul inițial. Se pot obține remisiuni parțiale sau remisiuni complete cu durată variabilă (1—8 ani).

Corticoterapia este indicată în special în cazurile cu insuficiență medulară și hipersplenism. Ea poate produce regresia parțială a organelor mărite și influența chiar nivelul IgM, îmbunătățește starea generală și, posibil, potențează acțiunea Chlorambucilului. Se administrează 20—40 mg prednison pe zi în cure prelungite.

Tratamentul simptomatic se face în cazurile cu anemie severă cu *transfuzii de masă eritrocitară*, iar în cele cu infecții intercurente cu antibiotice și *gamaglobuline*.

Evoluţia bolii este variabilă (2—10—18 ani). Exitusul poate surveni printr-o boală intercurentă, accident de hipervîscozitate (aşa-numita „comă paraproteinemică“), insuficienţă medulară, sau renală.

6.16. PURPURA TROMBOCITOPENICĂ

Trombocitopenia (scăderea numărului de trombocite circulante sub 150 000/mmc) este cauza cea mai frecventă a sîngerărilor anormale.

Baze clinice. Se consideră că sîngerările importante apar numai cînd cifra trombocitelor scade sub 50 000/mmc. O astfel de delimitare este arbitrară, în realitate hemoragii severe pot să apară la valori mult mai mari şi, invers, bolnavi cu număr foarte scăzut de trombocite pot să nu aibă anomalii semnificative ale hemostazei. Un factor hotărîtor în apariţia manifestărilor hemoragice este adezivitatea trombocitelor. Sîngerările pot să lipsească sau să fie minore, la bolnavi cu trombocitopenie severă, dacă cele mai multe din trombocitele circulante au adezivitate normală. În contrast cu hemoragiile care apar în deficitele factorilor plasmatici de coagulare (hematoame, hemartroze), trombocitopenia produce sîngerări de tip capilar sau purpuric (peteşii). La acestea se adaugă frecvent echimoze şi sîngerări din mucoase (epistaxis, gingivoragii, meno-metroragii, melenă, hematurie). Hemoragia cerebrală apare rar, dar reprezintă manifestarea cea mai de temut la un bolnav cu trombocitopenie. În practica curentă, numărarea trombocitelor şi examenul frotiului de sînge permit diagnosticul rapid al purpurei trombocitopenice.

Tratamentul corect depinde de determinarea mecanismului trombocitopeniei, care poate fi: I. tulburarea producţiei, II. modificarea distribuţiei, III. creşterea distrugerii sau IV. mecanisme combinate. În tabelul 6.XXIV se prezintă clasificarea patogenică a purpurelor trombocitopenice şi principalele metode de investigaţie necesare pentru diagnostic.

I. *Tulburarea producţiei* de trombocite include:

1) stările asociate cu hipoplazia măduvei hematopoietice şi
2) stările în care trombocitopoieza este ineficientă.

1) Trombocitopeniile care au la bază o *hipoplazie medulară* se caracterizează prin asocierea frecventă a anemiei şi neutropeniei (pancitopenie). Durata de viaţă a trombocitelor este normală iar turnoverul trombocitar scăzut. Puţinele megacariocite observate pe frotiurile de măduvă osoasă sînt de dimensiuni mari, datorită stimulului produs de trombocitopenie. Tratamentul este în special de substituţie *(transfuzia de trombocite)* pentru cazurile la care manifestările hemoragice sînt deosebit de grave şi pun în pericol viaţa bolnavului. Corticosteroizii şi splenectomia sînt ineficace. Se va încerca eliminarea agenţilor cauzali (infecţioşi, medicamentoşi etc.) şi tratamentul bolii de bază, ori de cîte ori este posibil. Agenţii medicamentoşi cunoscuţi ca agresivi asupra măduvei osoase (ex. cloramfenicolul) vor fi utilizaţi numai cu indicaţii stricte şi în situaţii în care nu pot fi înlocuiţi cu alţi

Tabelul 6.XXIV

Clasificarea patogenică şi principalele metode de investigaţie ale purpurei trombocitopenice

Tulburarea de bază	Metoda de investigaţie
I. *Tulburări ale producţiei de trombocite:* 1. Hipoplazia medulară: a. alterarea măduvei hematopoietice (iradiere, agenţi chimici, medicamente, infecţii) b. înlocuirea măduvei hematopoietice (infiltraţie leucemică, alte neoplazii) c. anomalii intrinsece ale măduvei osoase (boli genetice şi idiopatice) 2. Trombocitopoieza ineficientă: a. deficit de vitamină B_{12} şi folaţi b. sindrom di Guglielmo, hemoglobinurie paroxistică nocturnă, stări preleucemice c. trombocitopenii ereditare; deficit de trombopoietină	Studiul măduvei osoase pe frotiuri şi secţiuni; evaluarea numărului şi a morfologiei megacariocitelor şi a celorlalte celule mieloice.
II. *Tulburări ale distribuţiei trombocitelor:* Splenomegalia (congestivă, infiltrativă etc.)	Marcarea trombocitelor cu Cr^{51} şi urmărirea sechestrării în splină etc.
III. *Tulburări ale distrugerii de trombocite:* 1. Imunologică (PTI): a) autoimună: — idiopatică — simptomatică (LED, boală limfoproliferativă etc.) b) indusă de medicamente (chinidină, chinină etc.) c) izoimună (neonatală, posttransfuzională)	Cercetarea duratei de viaţă a trombocitelor marcate cu Cr^{51}. Cercetarea anticorpilor anti-trombocitari. Teste in vitro de sensibilitate a trombocitelor la medicamente.
2. Consumptivă: a. coagulare intravasculară (infecţii, traumatisme, boli obstetricale, leucemii, alte neoplazii etc.) b. ca efect al suprafeţelor anormale (vasculită, purpura trombocitopenică trombhemolitică, sindromul hemolitic uremic, proteze cardiace şi vasculare etc.)	Cercetarea fibrinogenului, a factorilor de coagulare II, V, VIII, XIII. Cercetarea produşilor de degradare ai fibrinei
IV. Tulburări combinate	

agenţi inofensivi. Pentru tratamentul acestui grup de trombocitopenii vezi şi capitolul „Insuficienţa medulară“.

2) *Trombocitopoieza ineficientă* se caracterizează prin creşterea masei megacariocitare, fără o creşterea proporţională a turnoverului de trombocite. Tulburarea poate să cuprindă alterarea producţiei, eliberarea anormală sau distrugerea intramedulară a trombocitelor. Dimensiunile megacariocitelor şi poliploidia nucleilor sînt scăzute.

Formele care apar datorită deficitului de vitamină B_{12} sau acid folic sînt rapid reversibile după administrarea vitaminei deficiente. În celelalte forme nu există tratament specific.

II. *Tulburarea de distribuţie* a trombocitelor se asociază cu splenomegalie. Sechestrarea trombocitelor în splină (care la normal este de circa 30%) creşte proporţional cu dimensiunile splinei, dar trombocitopenia nu este concordantă cu splenomegalia. Producţia de trombocite este eficientă şi, de obicei, compensează sechestrarea splenică. Trombocitopenia apare cînd sechestrarea depăşeşte capacitatea de compensare a măduvei, respectiv cînd este necesară o creştere de peste 2—3 ori a producţiei de trombocite. Mai frecvent, cînd trombocitopenia este marcată, ea reflectă o sechestrarea crescută, combinată cu o insuficienţă medulară. Indiferent de cauza splenomegaliei (ciroză cu hipertensiune portală, limfom malign, boală Gaucher etc.), trombocitopenia se asociază frecvent cu anemie şi neutropenie (pancitopenie „hiperspleniсă“). Tratamentul este cel al bolii de bază, care a produs splenomegalia. Persistenţa trombocitopeniei (sau a pancitopeniei) reprezintă o indicaţie pentru *splenectomie*. Trombocitele ajung de obicei la valori normale sau crescute după splenectomie, indiferent de evoluţia bolii de bază.

III. *Distrugerea crescută* a trombocitelor se datoreşte aproape totdeauna unui mecanism extrinsec. Acesta poate fi: 1) imunologic sau 2) de consum. În unele situaţii, trombocitopenia provoacă o creştere a trombocitopoiezei de 2—3 ori faţă de normal sau chiar de 8 ori, dacă stimulul este prelungit. Megacariocitele sînt crescute, ca număr şi ca dimensiuni; producţia de trombocite este eficientă.

1) *purpura trombocitopenică imunologică* (PTI) se caracterizează prin scăderea duratei de viaţă a trombocitelor datorită unui mecanism extrinsec. În plasma bolnavilor a fost pus în evidenţă un factor anti-trombocitar (factorul PTI), care are caracteristici similare cu ale anticorpilor. Toate tipurile de reacţii imunologice, care produc o creştere a distrugerii trombocitelor şi scăderea numărului lor în sîngele circulant, pot fi considerate cauze ale PTI. În unele cazuri, cauza nu poate fi pusă în evidenţă şi acestea sînt considerate idiopatice. Alte cazuri, în care PTI se asociază cu o boală de bază (infecţie virală, anemie hemolitică autoimună, lupus eritematos diseminat, limfom malign etc), sînt considerate simptomatice. Uneori, o scădere bruscă a trombocitelor poate să apară după ingestia de medicamente ca rezultat al interacţiunii imunologice a medicamentului, trombocitelor şi anticorpilor anti-trombocitari, induşi de medicamentul respectiv. Unele infecţii, ca mononucleoza infecţioasă, pot declanşa PTI. Izoanticorpii materni pot produce trombocitopenie la făt, intrauterin. În sfîrşit, formarea izoanticorpilor poate reprezenta o complicaţie tardivă a transfuziilor de sînge. Alterarea moderată a trombocitelor, învelite cu anticorpi, are ca urmare distrugerea lor crescută în special la nivelul splinei. S-a demonstrat că în PTI cantitatea de trombocite sechestrate în splină nu este semnificativ mai mare faţă de normal. Dar, timpul de circulaţie intrasplenică este considerabil redus. Anticorpii antitrombocitari sintetizaţi în splină vin în contact cu trombocitele într-o proporţie de 10—20 de ori mai mare, comparativ cu cea din plasmă. Numărul mare de macrofage splenice fagocitează şi distrug aceste trombocite. O alterare mai severă a

trombocitelor (datorită unei cantităţi foarte mari de anticorpi) are ca urmare distrugerea lor şi în alte teritorii din organism (predominant în ficat).

Există două forme de PTI: acută şi cronică.

PTI acută are debut brusc, cu manifestări hemoragice severe, dar are o evoluţie autolimitată (1 săptămînă pînă la 3—4 luni). Este frecventă la copil şi apare în majoritatea cazurilor după o infecţie virală, o ingestie de medicamente sau vaccinare. La adulţi forma acută este frecvent asociată cu hipersensibilitatea la unele medicamente (chinidină, chinină, digitoxină, derivaţi de clorotiazidă, nitroglicerină, metildopa, meprobamat, fenilbutazonă, sulfamide, antihistaminice, săruri de aur, cefalotin, rifampicină, etc).

Tratamentul se începe cu înlăturarea cauzei. Majoritatea cazurilor se vindecă spontan. În PTI indusă de medicamente, agentul cauzal trebuie îndepărtat, iar bolnavul şi familia sa lămuriţi asupra pericolului pe care îl poate prezenta readministrarea medicamentului. Dacă bolnavul a folosit concomitent mai multe medicamente, trebuie să fie înlăturate toate, pînă ce teste speciale de laborator (de ex. testul de retracţie a cheagului în prezenţa medicamentului) vor permite identificarea precisă a medicamentului incriminat în declanşarea bolii. În formele cu hemoragii severe se administrează *prednison*, în doze mici (10—30 mg/zi) pe perioade scurte. La 1—3 zile după eliminarea medicamentului (sau altui agent cauzal) numărul de trombocite începe să crească şi revine la normal în 1—3 săptămîni.

PTI cronică are debut insidios, un tablou clinic variabil (de la forme asimptomatice, la forme cu hemoragii severe), predomină la femei şi are o evoluţie prelungită, autoîntreţinută.

Tratamentul specific constă din: hormoni corticosteroizi, splenectomie, agenţi imunosupresivi.

Prednisonul se administrează în cură de atac de 1—1,5 mg/kg/zi, timp de 3—4 săptămîni. În cazul în care nu se obţine un rezultat favorabil, se dublează doza şi se continuă încă 3—4 săptămîni. Cei mai mulţi bolnavi sînt amelioraţi după doze mari de Prednison, dar mulţi dintre ei fac o recădere, cînd dozele se reduc sau cînd tratamentul se întrerupe. Rapiditatea răspunsului la corticosteroizi este cel mai bine explicată prin efectul inhibitor asupra fagocitozei intrasplenice a trombocitelor sensibilizate şi prin diminuarea producţiei de anticorpi anti-trombocitari. S-a demonstrat că macrofagele splenice rămîn extrem de active la bolnavii care nu răspund la corticosteroizi.

Splenectomia este indicată la bolnavii rezistenţi la corticoterapie, la cei care necesită doze mari de întreţinere, sau în prezenţa unei contraindicaţii majore a hormonilor steroizi. Practicată la bolnavi bine selectaţi şi pregătiţi, splenectomia este cea mai eficientă formă de tratament. După splenectomie, trombocitele pot reveni la normal în 4—7 zile. În cele mai multe cazuri apare o hipertrombocitoză (în jur de 1 000 000/mmc) pasageră, care ridică probleme speciale de urmărire şi, în unele cazuri, de tratament preventiv al complicaţiilor trombo-embolice. Remisiunea completă, de lungă durată, apare la circa 60% din bolnavi. În circa 20% din cazuri remisiunea este temporară (cîteva săptămîni), iar în alte 20% din cazuri, splenectomia este complet ineficace. Persistența anticorpilor anti-trombocitari după splenectomie sugerează sinteza lor în alte teritorii (ficat, măduva osoasă) și ar putea explica recăderile. Pe de altă parte, sechestrarea și distrugerea trombocitelor grav alterate în ficat sau alte țesuturi poate explica eșecurile splenectomiei. Nu trebuie neglijată nici posibilitatea unor spline accesorii.

Dintre *agenții imunosupresivi*, s-au semnalat rezultate bune după *Imuran*, *Ciclofosfamidă*, *Vinblastină*, *Vincristină*, *Actinomicină C*. Din cauza riscului aplaziei medulare și al tulburărilor gastrointestinale, acești agenți se utilizează numai în centre specializate și în general, la bolnavi care nu au răspuns la tratament cu corticosteroizi sau splenectomie.

Ori de cîte ori PTI cronică este asociată cu o boală de bază trebuie să se asocieze, dacă este posibil, și tratamentul acesteia.

Terapia de substituție (transfuzia de trombocite) se aplică numai în cazuri în care hemoragia este alarmantă și pune în pericol viața bolnavului sau pentru pregătirea bolnavului în vederea unei intervenții chirurgicale de urgență. Această metodă de tratament a ameliorat prognosticul hemoragiilor cerebrale, altădată inevitabil fatale. Transfuzia de trombocite nu poate fi utilizată ca tratament de întreținere întrucît poate agrava manifestările hemoragice și trombocitopenia, prin creșterea cantității de izoanticorpi.

2) *Consumul de trombocite* apare: a) ca un component al procesului de coagulare intravasculară diseminată (CID) sau b) ca efect al suprafețelor vasculare anormale, independent de coagulare.

a) În procesul de *CID* este caracteristică distrugerea crescută a trombocitelor concomitentă cu consumul de fibrinogen (și al altor factori de coagulare). Activarea intravasculară a coagulării apare în: complicații obstetricale (făt mort, avort septic, ruptură de placentă, embolia de lichid amniotic), traumatisme tisulare (chirurgicale, șoc, hemoliză intravasculară), boli maligne (carcinom de prostată, plămîn, stomac, vezică biliară, ovar, leucemie acută promielocitară), boli virale (variolă, varicelă, vaccină, rubeolă etc.), septicemii (meningococ, germeni piogeni, gram-negativi) și malarie. Deși relativ frecvent, sindromul poate rămîne mult timp nerecunoscut deoarece trombocitele și fibrinogenul pot fi menținute la niveluri aproape normale, prin creșterea compensatorie a producției lor.

Unele cazuri (obstetricale, infecțioase) se pot vindeca odată cu dispariția cauzei. În cele mai multe cazuri este necesar, însă, ca la tratamentul bolii de bază să se adauge *heparina*. Deși utilizarea unui anticoagulant în prezența hemoragiilor poate părea paradoxală, această formă de tratament este bine justificată. Heparina blochează o nouă activare a sistemului de coagulare, acționînd asupra primei trepte de reacție în lanț. În formele acute, se administrează i.v., în perfuzie lentă, continuă, în doze zilnice de 30 000 – 50 000 u/1 000 ml ser fiziologic sau ser glucozat 5%, în ritm de 40 picături/minut, cu urmărire de laborator la 2 ore. În formele subacute, se poate administra i.v. sau subcutanat intermitent, la 4 – 6 ore, în doză de circa 100 u/kg. În cazurile în care s-a produs o depleție a trombocitelor, fibrinogenului sau/și altor factori de coagulare, este necesară terapia de substituție (concentrate trombocitare, plasmă proaspătă congelată, fibrinogen). Administrarea agenților antifibrinolitici poate potența CID. Aceștia (acid epsilon aminocaproic etc.) se vor folosi numai în cazurile cînd activitatea fibrinolitică este excesivă și numai după o prealabilă heparinizare.

În afara mijloacelor semnalate, trebuie adăugate măsuri de combatere a șocului, hemodializă în cazurile cu insuficiență renală acută etc.

b) *Alterarea vasculară* difuză produce un consum selectiv al trombocitelor la nivelul endoteliului lezat, fără o depleție concomitentă a fibrinogenului și altor factori de coagulare. Acest mecanism apare la bolnavi cu purpură trombocitopenică trombohemolitică, în vasculite (imunologice, toxice sau metabolice), la bolnavi cu proteze vasculare sau cardiace. Un consum moderat al trombocitelor poate să apară și în cazurile cu arterioscleroză generalizată. Consumul selectiv al trombocitelor poate coexista cu coagularea intravasculară.

Tratamentul cu *Dipiridamol (Persantin)* în doză de circa 150 mg/zi, previne atît distrugerea trombocitelor cît și complicațiile tromboembolice. Anticoagulantele au un efect mic sau absent. *Corticosteroizii* și medicamentele antiinflamatoare pot constitui un tratament adjuvant.

IV) Trombocitopenia poate rezulta din combinarea mai multor mecanisme. Astfel, la unii bolnavi cu leucemie limfatică cronică trombocitopenia poate rezulta din: alterarea producției (prin dislocarea măduvei hematopoietice de către limfocitele leucemice) + sechestrare și distrugere excesivă în splina mărită + distrugere crescută datorită unui proces autoimun. În astfel de cazuri, tratamentul trebuie să fie complex, asociind diferitele mijloace eficace (tratamentul bolii de bază cu agenți chimioterapici + corticosteroizi + splenectomie).

6.17. COAGULOPATIILE

Termenul de coagulopatii este folosit pentru un grup de sindroame hemoragice, care au ca tulburare de bază un deficit al factorilor de coagulare plasmatici. Din 11 factori plasmatici, care intervin în coagularea sîngelui, numai 9 prezintă un sindrom clinic de deficit (tabelul 6.XXV).

Baze patogenice și clinice. Deficitul poate să fie cantitativ (scăderea sau absența factorului), sau calitativ (prezența unui factor inactiv biologic), ereditar (modificarea unor gene de sinteză sau reglatoare), sau cîștigat (boli hepatice, terapie cu derivați cumarinici). În formele ereditare este interesat un singur factor (deficit unic), în cele cîștigate pot fi interesați mai mulți factori (deficit multiplu). Deficitul de factor VIII (hemofilia), deficitul de factor IX (boala Christmas) și boala von Willebrand reprezintă mai mult de 90% din coagulopatiile ereditare severe. Manifestările clinice sînt variabile.

Tabelul 6.XXV

Factorii de coagulare plasmatici şi coagulopatiile corespunzătoare cu nomenclatura numerică (A) şi descriptivă (B)

Factorii de coagulare		Coagulopatiile	
A	B	A	B
Factorul I	Fibrinogenul	Deficitul de factor I	Afibrinogenemia Hipofibrinogenemia ereditară Disfibrinogenemia Hipofibrinogenemia cîştigată[1]
Factorul II	Protrombina	Deficitul de factor II	Hipoprotrombinemia ereditară Hipoprotrombinemia cîştigată[2]
Factorul IV	Calciul	—	—
Factorul V	Proaccelerina Globulina Ac. Factorul labil	Deficitul de de factor V	Hipoproaccelerinemia ereditară sau parahemofilia Owren Hipoproaccelerinemia cîştigată
Factorul VII	Proconvertina Factorul stabil	Deficitul de factor VII	Hipoconvertinemia ereditară sau parahemofilia Alexander Hipoconvertinemia cîştigată[2]
Factorul VIII	Factorul antihemofilic A Globulina antihemofilică (AHG)	Deficitul de factor VIII	Hemofilia A sau hemofilia Boala von Willebrand[3]
Factorul IX	Factorul antihemofilic B Plasma tromboplastin component (PTC)	Deficitul de factor IX	Hemofilia B sau boala Christmas Deficitul de factor IX cîştigat[2]
Factorul X	Factorul Stuart Factorul Stuart-Prower	Deficitul de factor X	Deficitul de factor Stuart-Prower Deficitul de factor X cîştigat[2]
Factorul XI	Plasma tromboplastin antecedent (PTA)	Deficitul de factor XI	Deficitul de PTA sau hemofilia C sau sindromul Rosenthal
Factorul XII	Factorul Hageman Factorul contact	—	—
Factorul XIII	Factorul stabilizator al fibrinei (FSP) Factorul Laki-Lorand Fibrinaza	Deficitul de factor XIII	Deficitul de factor stabilizator al fibrinei

---

[1] Hipofibrinogenemia cîştigată poate avea la bază un deficit de sinteză (boală hepatică) sau un consum crescut (coagulare intravasculară diseminată).

[2] Formele cîştigate sînt secundare unei boli hepatice sau terapiei anticoagulante cu dicumarinice.

[3] Boala von Willebrand = hemofilie vasculară (scăderea factorului VIII + lipsa factorului plasmatic necesar pentru adezivitatea trombocitelor).

În timp ce deficitul de factor XII (Hageman) este asimptomatic, deficitul de factor VIII (hemofilia) şi IX (boala Christmas) produc hemartroze deformante şi invalidante şi sîngerări majore, care pun în pericol viaţa bolnavilor. În general, severitatea tabloului clinic este invers proporţională cu nivelul plasmatic al factorului de coagulare.

Terapia raţională a coagulopatiilor necesită precizarea factorului deficient. Testele de triaj sînt timpul Quick (TQ) şi timpul de tromboplastină parţială (PTT). TQ testează sistemul de coagulare extrinsec, iar PTT pe cel intrinsec (fig. 6.20). Rezultatele combinate ale TQ şi PTT permit o orientare spre o anumită grupă de coagulopatii. Testele specifice precizează factorul deficient.

Bazele farmacologice. Tratamentul coagulopatiilor ereditare este substitutiv şi specific. Factorul deficient este administrat i.v., sub forma de plasmă sau produse derivate din plasmă. Obiectivul tratamentului este obţinerea şi menţinerea unei concentraţii plasmatice a factorului deficitar adecvată pentru hemostază, pînă la vindecarea leziunii.

Aplicarea pe baze ştiinţifice a terapiei de substituţie se bazează pe cunoaşterea a trei elemente: 1) concentraţia factorilor de coagulare în preparatele terapeutice; 2) caracteristicile biodinamice ale factorilor de coagulare şi 3) gradul de severitate a manifestărilor clinice.

1) *Preparatele terapeutice* sînt: a) plasma; b) crioprecipitatul; c) PPSB; d) factorul VIII concentrat şi e) fibrinogenul.

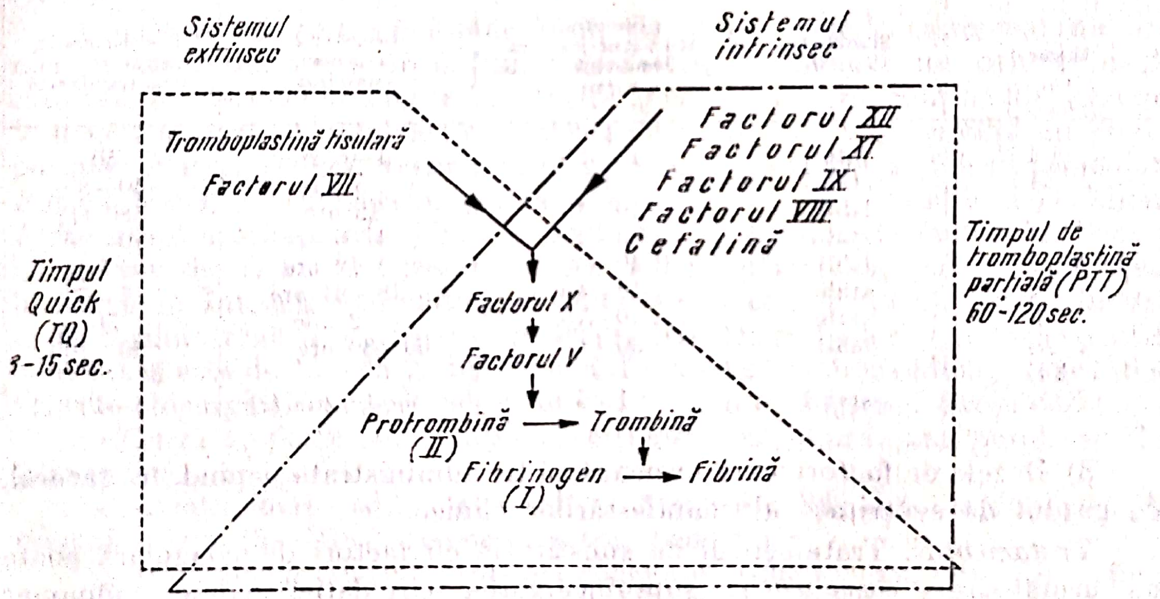

Sistemul extrinsec
Sistemul intrinsec
Tromboplastină tisulară
Factorul VII
Factorul XII
Factorul XI
Factorul IX
Factorul VIII
Cefalină
Timpul Quick (TQ) 3-15 sec.
Timpul de tromboplastină parţială (PTT) 60-120 sec.
Factorul X
Factorul V
Protrombină (II)
Trombină
Fibrinogen (I)
Fibrină

Fig. 6.20. — Sistemele extrinsec şi intrinsec ale coagulării.

Activitatea factorilor de coagulare din aceste preparate se exprimă sub formă de unităţi:

1 unitate (u) = 1 ml de plasmă proaspătă

a) *Plasma* proaspătă conţine toţi factorii de coagulare în concentraţie de circa 1 u/ml. Perfuzată în cantitate mare, plasma produce supraîncărcarea circulaţiei şi limitează creşterea nivelului plasmatic de factori $<20\%$.

b) *Crioprecipitatul* conţine cantităţi mari de factor VIII şi fibrinogen, cantităţi mici de factori II, V, IX şi XIII, cantităţi apreciabile de factor care stimulează sinteza sau eliberarea factorului VIII (în boala von Willebrand) şi factorul de adezivitate trombocitară.

c) *PPSB* (protrombină + proconvertină + factor Stuart + factor antihemofilic B) conţine cei patru factori menţionaţi (II, VII, X şi IX), dependenţi de vitamina K_1, în concentraţie de 60 de ori mai mare decît în plasmă.

d) *Factorul VIII concentrat* conţine între 10—100 u/ml. Preparatele de origine animală (porcină sau bovină) au o concentraţie de aproape o sută de ori mai mare (pe mg de proteină) decît în plasma umană.

e) *Fibrinogenul* (uman, injectabil) se găseşte în flacoane a 1 g substanţă liofilizată.

2) *Caracteristicile biodinamice ale factorilor de coagulare* sînt prezentate în tabelul 6.XXVI.

Tabelul 6.XXVI

Caracteristicile biodinamice ale factorilor de coagulare

Factorul	Stabilitatea *in vitro*	Concentraţia plasmatică necesară pt. hemostază (% din normal)	Semi-viaţa factorului transfuzat	Recuperarea în sînge (%) a dozei transfuzate
I	stabil	10—25	4—6 zile	50
II	stabil	40	3 zile	40—80
V	labil	10—15	12 ore	80 (?)
VII	stabil	5—10	4—6 ore	70—80
VIII	labil	10—40	12 ore	50—80
IX	stabil	10—40	18—24 ore	25—50
X	stabil	10—15	2 zile	50
XI	labil	30 (?)	60—80 ore	90—100
XII	—	—	—	—
XIII	stabil	1—5	6—10 zile (?)	5—100(?)

3) Dozele de factori care urmează să fie administrate depind, în general, de gradul de severitate al manifestărilor clinice.

Tratamentul. Tratamentul de substituţie cu factori de coagulare poate da următoarele *complicaţii:* supraîncărcarea circulaţiei (edem pulmonar acut), reacţii alergice (bronhospasm, edem angioneurotic), hepatită posttransfuzională, anticorpi la factorul VIII, anemie hemolitică acută şi tromboembolii.

Unele reguli de conduită terapeutică trebuie aplicate la toţi bolnavii cu coagulopatii ereditare. Astfel, preparatele care conţin aspirină sînt contraindicate, întrucît la deficitul plasmatic se poate adăuga un deficit trombocitar. Puncţiile lombare şi intervenţiile chirurgicale vor fi efectuate numai după corectarea deficitului. Nu se vor face injecţii i.m.! Se va face o educaţie specială a bolnavilor pentru alegerea profesiunii şi, în general, pentru a evita traumatismele.

Deficitul de factor I (afibrinogenemia, hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia).

Nivelul de fibrinogen necesar pentru hemostază este între 50—100 mg/100 ml. Acesta poate fi obținut prin perfuzie de *plasmă proaspătă*, în doze de 10—15 ml/kg, timp de 3—4 zile, apoi din 4 în 4 zile, pînă la oprirea sîngerărilor. În intervențiile chirurgicale sînt necesare 800—1 000 ml plasmă proaspătă la 2—3 zile interval. În urgențe preparatul cel mai indicat este fibrinogenul injectabil. Se calculează volumul plasmatic (greutatea bolnavului × 40) și se administrează 1,2 mg fibrinogen pentru fiecare ml de plasmă. Există riscul producerii de anticorpi anti-fibrinogen.

Deficitul de factor II (hipoprotrombinemia ereditară)

Nivelul de protrombină necesar pentru hemostază este de circa 40% din normal. Acest nivel este dificil de atins și de menținut cu perfuzii de plasmă (în jur de 500 ml/zi, timp de 4—5 zile, apoi la 2—4 zile interval). Cu plasmă liofilizată, volumul poate fi redus la 1/2 (circa 250 ml). În intervenții chirurgicale se recomandă PPSB. Doza se calculează după următoarea formulă:

$$\frac{\text{greutatea bolnavului}}{2} \times 40 = \text{u PPSB}.$$

După perfuzie, 40—50% din activitatea protrombinei transfuzate poate fi detectată în circulație. Semiviața factorului II transfuzat este de circa 3 zile.

Deficitul de factor V (hipoproaccelerinemia ereditară, sau parahemofilia Owren)

Proaccelerina este un factor labil. Ca atare, sîngele conservat nu are nici un efect terapeutic în deficitul de factor V, întrucît nu conține decît cantități foarte mici de factor V. *Sîngele „foarte proaspăt“* conține 80% factor V și se utilizează în cazurile de hemoragii acute și masive, sau cînd nu există plasmă. *Plasma lichidă* trebuie preparată extemporaneu și folosită imediat. *Plasma proaspătă* congelată, păstrată la —30°, are o valabilitate de 6 luni. *Plasma liofilizată* pierde pînă la 50% din conținutul de factor V. Pentru un bolnav de 60 kg sînt necesari circa 360 ml plasmă/zi, care se triplează în prima zi. Întrucît semiviața factorului V este scurtă (12 h), administrarea se face zilnic pînă la oprirea sîngerărilor. Nivelul de factor V necesar pentru hemostază este de 10—15% din normal. La aceste niveluri reduse, chiar intervențiile chirurgicale majore pot fi efectuate fără o sîngerare excesivă.

Deficitul de factor VII (hipoconvertinemia ereditară, sau parahemofilia Alexander).

Semiviața foarte scurtă (4—6 h) a factorului VII este compensată de nivelul scăzut (5—10%) necesar pentru hemostază.

Sîngele integral conține cantități adecvate de factor VII, dar nu se folosește decît în situații cînd nu există alte preparate. Plasma liofilizată se perfuzează în doze de 500 ml/zi, timp de 5 zile. PPSB conține factor VII de 20—50 ori mai mult decît plasma normală. Se folosește în hemoragii severe sau intervenții chirurgicale. Pentru un adult de 60 kg sînt necesare 500—600 u/zi la 3 zile interval. PPSB are riscul transmiterii hepatitei B sau al declanșării unei coagulări intravasculare diseminate.

Deficitul de factor VIII (hemofilia A, hemofilia). Hemofilia este cea mai frecventă și cea mai severă coagulopatie ereditară. În tabelul 6.XXVII se prezintă sensibilitatea testelor de laborator folosite pentru diagnostic. Severitatea manifestărilor hemoragice este invers proporțională cu nivelul de factor VIII din plasmă (tabelul 6.XXVIII). Dozele de factor VIII necesare

Tabelul 6.XXVII

Sensibilitatea testelor de laborator pentru diagnosticul deficitului de factor VIII sau IX

Etapa	Testul	Sensibilitatea[1]
Triaj	Timpul de coagulare (Lee-White)	<1%
	Timpul de tromboplastină parţială (PTT)	<20%
Specifică	Timpul de tromboplastină parţială cu corecţii[2]	<20%
	Testul de generare al tromboplastinei (TGT)	<20%
	Testul de activitate al factorului[3]	1—200%

---

[1] Testul este anormal numai cînd nivelul plasmatic al factorului VIII sau IX este sub limita procentului indicat.

[2] Corectarea PTT cu plasmă normală adsorbită identifică deficitul de factor VIII; corectarea PTT cu ser normal învechit identifică deficitul de factor IX.

[3] Testul de activitate al factorului se bazează pe principiul corecţiei plasmei bolnavului cu diluţii de plasmă normală; rezultatul se exprimă în procente faţă de normal.

Tabelul 6.XXVIII

Relaţia dintre activitatea factorului VIII din plasmă şi severitatea manifestărilor hemoragice

Activitatea factorului VIII (% din normal)	Manifestări hemoragice
50—200	Nu
25—50	Sîngerări posibile după leziuni severe
5—25	Sîngerări prelungite după leziuni minore sau intervenţii chirurgicale
1—5	Sîngerări severe după leziuni minore, rare hemartroze
<1	Tablou clasic sever, cu sîngerări grave spontane, hematoame profunde şi hemartroze deformante

Tabelul 6.XXIX

Dozele de factor VIII necesare pentru hemostază în diverse leziuni

Leziunea	Nivelul de factor VIII plasmatic necesar imediat după perfuzie (% faţă de normal)	Dozele de factor VIII (unităţi/kg corp)[1]
I. Hemartroze şi hematoame musculare spontane, minore	15—20 (0—5)[2]	10—15
II. Hemartroze, hematoame musculare severe şi hematoame în zone critice	20—40 (5—10)[2]	15—20
III. Intervenţii chirurgicale majore	80—100 (sau mai puţin dacă ritmul perfuziilor este la 6—8 h)	40—50

---

[1] 1 unitate de factor VIII este cantitatea medie prezentă în 1 ml de plasmă normală, proaspătă, citratată.

[2] Cifrele în paranteză sînt nivelurile aproximative la care scade factorul VIII la 24 ore după doză.

pentru a atinge un nivel hemostatic sînt în general în raport cu gravitatea leziunilor (tabelul 6.XIX). Semiviaţa factorului VIII perfuzat este de circa 12 h. Acest fapt trebuie avut în vedere la stabilirea ritmului de administrare. Singura metodă de a monitoriza terapia substitutivă este determinarea activităţii factorului VIII în plasma bolnavului, înainte şi după fiecare doză. Acest fapt este esenţial, în special la bolnavii supuşi unei intervenţii chirurgicale. Plasma proaspătă congelată, conservată sub 3 luni la —20°, conţine circa 60% din activitatea originară a factorului VIII. Perfuzia de plasmă, în doze de 10—15 ml/kg, timp de 1—2 h, produce o creştere a nivelului de factor VIII pînă la 15—20% din normal şi opreşte hemoragiile minore. Dacă sînt necesare niveluri mai mari trebuie să recurgem la crioprecipitat sau factor VIII concentrat.

Crioprecipitatul este eficient în hemoragiile majore şi în intervenţiile chirurgicale. Dar, conţinutul de factor VIII din crioprecipitat variază de la flacon la flacon. Aceasta face dificilă o administrare raţională. *Factorul VIII concentrat* poate fi folosit în sîngerările minore, în doze adecvate, prin injectarea cu o seringă, fapt care oferă posibilitatea unor tratamente la domiciliul bolnavilor şi în programele profilactice. Factorul VIII concentrat este valoros în special în formele severe de boală, intervenţiile chirurgicale majore şi la bolnavii cu anticorpi la factorul VIII. Preparatele de origine animală sînt antigenice. Ele pot da reacţii alergice severe (a 7-a — a 10-a zi).

Care sînt schemele practice de tratament?

Hemoragiile uşoare beneficiază de multe ori numai de tratament local (pansamente compresive, aplicaţii de ghiaţă, de bureţi de fibrină, Gelaspon). Cînd este necesar tratament general, acesta se face cu plasmă antihemofilică liofilizată 5 ml/kg/24 h, timp de 2 zile.

Hemartrozele şi hematoamele musculare minore necesită plasmă antihemofilică liofilizată 10—15 ml/kg/24 h, timp de 4 zile, administrată la 12 h interval.

Hemartrozele, hematoamele musculare severe şi hematoamele în zonele critice impun mărirea dozei de plasmă antihemofilică liofilizată la 15—20 ml/kg/24 h, timp de 6 zile, administrată la 8—12 h interval. Dacă volumul de perfuzat este prea mare recurgem da crioprecipitat 2—4 ml/kg/24 h, timp de 5 zile. În caz de lipsă de răspuns trebuie să administrăm factor VIII concentrat, în doză de 30 u/kg/24 h, timp de 3 zile, după care continuăm cu crioprecipitat sau cu plasmă antihemofilică liofilizată.

În *intervenţiile chirurgicale majore* se foloseşte factor VIII concentrat de origine animală, în doze de 50—80 u/kg/24 h, timp de 10 zile. În lipsa acestui factor se poate administra crioprecipitat 10—15 ml/kg /zi. După cura principală de 10 zile, urmează o cură secundară de 5—10 zile, în care se pot utiliza schemele de la leziunile severe.

Ca *tratament adjuvant* în episoadele acute, dureroase sînt necesare *analgezice*. Ele nu înlocuiesc, dar se asociază terapiei substitutive specifice. Paracetamolul este util ca analgezic bazal (3—4 comprimate a 0,5 g pe zi). La acesta se poate adăuga codeină (Codenal, 3 comprimate pe zi), ca analgezic mai puternic. Narcoticele şi opiaceele sînt contraindicate. Corticosteroizii pot produce o uşoară creştere a nivelului de factor VIII, dar aceasta nu justifică utilizarea lor ca unică terapie antihemofilică. Ei sînt utili la bolnavii cu extracţii dentare, hematurie şi hemartroze acute foarte dureroase. *Agenţii antifibrinolitici* pot proteja cheagurile de activitatea fibrinolitică a plasmei.

Acidul epsilon-aminocaproic apare în mod special eficace în extracţiile dentare ale hemofilicilor, reducînd necesitatea perfuziilor cu factor VIII. Antibioticele pot fi utile, deseori; pe de o parte, există o mare tendinţă de infectare a plăgilor şi cavităţilor care conţin sînge, iar pe de altă parte, unele infecţii pot declanşa hemoragia. Astfel, infecţiile respiratorii expun la epistaxis, hemoptizie, hematom sublingual şi fenomene compresive cu obstrucţie respiratorie.

În hemartroze, articulaţia este imobilizată într-o poziţie convenabilă (extensie la genunchi, semiflexie la cot), se aplică gheaţă (împachetări cu gheaţă) şi la 3—5 zile, după încetarea hemoragiei mişcări uşoare, care se cresc progresiv după dispariţia tumefacţiei articulare.

Tratamentul de reabilitare a sechelelor se face cu mijloace complexe: masaje, diatermie, mecanoterapie, intervenţie chirurgicală (sinovectomie).

Perspectivele terapeutice sînt reprezentate de descoperirea unor preparate, care să poată să fie administrate oral şi de transplantarea de ţesuturi cu capacitatea de a sintetiza factorul VIII.

Boala Willebrand

Boala Willebrand (BW) este un sindrom hemoragic ereditar, care are la bază lipsa factorului plasmatic necesar pentru adezivitatea trombocitelor, asociată cu o scădere a nivelului de factor VIII.

Diagnosticul de BW se bazează pe următoarele criterii: a) istoric de sîngerări în antecedentele personale şi eredocolaterale; b) timp de sîngerare prelungit; c) scăderea activităţii factorului VIII; d) scăderea adezivităţii trombocitelor.

Tratamentul substitutiv specific se face cu *plasmă proaspătă congelată*, *crioprecipitat* şi *factor VIII concentrat.* Doza este 12,5 ml/kg/24 h plasmă sau echivalente. Perfuziile se fac la interval de 6 h în primele 24 h şi apoi la interval de 12 h pînă la 6 zile. Aceste preparate produc o creştere a sintezei sau eliberării de factor VIII. În intervenţiile chirurgicale, prima perfuzie trebuie făcută cu o zi înainte, pentru a avea timpul necesar sintezei de factor VIII. În urgenţe, preparatul trebuie să conţină cantităţi suficiente de factor VIII, pentru a suplea imediat deficitul de la bolnav. Rezultatele obţinute sînt superioare celor din hemofilie. Aceasta se explică prin faptul că în BW nivelul de factor VIII este mai mare, iar perfuzia stimulează sinteza proprie de factor VIII.

Dintre medicamentele adjuvante, *anticoncepţionalele orale* au efecte bune în hemoragii, probabil printr-o acţiune locală asupra endometrului. Inhibitorii fibrinolizei, ca *acidul epsilon aminocaproic (AEAC) şi acidul tranexamic (AMCA)* se folosesc, pe lîngă menoragii, în sîngerările din nas, gît şi ureche. În extracţiile dentare se dau profilactic doze mari de factor VIII şi AMCA i.v. şi, apoi, curativ AMCA, oral, timp de o săptămînă.

Sînt contraindicate preparatele cu acid salicilic şi derivaţi (care prelungesc TS) şi cele cu dextran (care scad adezivitatea trombocitelor). Se vor evita injecţiile i.m., care pot provoca hematoame mari.

Deficitul de factor IX (hemofilia B, boala Christmas).

Din punct de vedere terapeutic, există 3 diferenţe importante între deficitul de factor IX şi deficitul de factor VIII.

1) Factorul IX este mult mai stabil in vitro decît factorul VIII, astfel încît, în urgenţe se poate folosi *plasmă sau sînge,* conservate la 4°C timp

de 4 săptămîni, perioadă în care se păstrează pînă la 80% din activitatea inițială a factorului IX. Mai eficientă este folosirea plasmei din sîngele proaspăt, păstrată pînă la utilizare între —20° și —40°C. Plasma, din care s-a preparat crioprecipitatul, este de asemenea o sursă bună de factor IX spre deosebire de plasma congelată uscată care nu este un preparat terapeutic adecvat.

2) Se estimează că durata de înjumătățire a factorului IX este de aproape 24 h. Ca atare, perfuziile pot fi făcute la interval de 24 h și nu de 12 h.

3) Distribuția în organism a factorului IX este mai difuză decît a factorului VIII. În consecință, recuperarea in vivo a factorului IX este mai puțin eficace, în comparație cu cea a factorului VIII. Se admite că circa 1/5 din cantitatea perfuzată apare în circulație.

Doza de factor IX poate fi calculată după formula următoare: ml de plasmă proaspătă (sau doza echivalentă din concentrate) = creșterea (la %) × kg (greutate) × 2. În traumatisme severe și intervenții chirurgicale se recomandă folosirea de concentrate. PPSB permite obținerea unor niveluri adecvate (30—50 u/100 ml plasmă) fără pericolul unei supraîncărcări a circulației. În hemoragii medii se utilizează PPSB, 10 u/kg/24 h, timp de 3 zile. În hemoragii severe și intervenții chirurgicale sînt necesare 20—30 u/kg/24 h, timp de 3—5 zile, după care se continuă cu plasmă antihemofilică liofilizată cu aceleași doze ca și pentru deficitul de factor VIII.

Deficitul de factor X (deficitul de factor Stuart-Prower)

Tratamentul deficitului de factor X este relativ ușor din cauza stabilității factorului, semiviața lungă în circulație (2 zile) și a bunei recuperări (50%) în sînge a dozei transfuzate. Concentrația plasmatică necesară pentru hemostază este de 10—15% din normal. Aceasta poate fi atinsă prin perfuzia de *plasmă proaspătă congelată*, administrată în doze de 10—15 ml/kg, la interval de 2 zile. În hemoragiile postpartum și în intervențiile chirurgicale se utilizează PPSB, administrat la 4 zile interval.

Deficitul de factor XI (hemofilia C sau sindromul Rosenthal)

Factorul XI este labil, concentrația plasmatică necesară pentru hemostază este de circa 30% din normal, semiviața în circulație între 60—80 h și recuperarea în sînge mai mare de 90%. În intervențiile chirurgicale majore se recomandă perfuzia de *plasmă proaspătă congelată*, în doză de 1 litru zilnic, primele 2 zile, apoi 1 litru la 2 sau 3 zile interval.

Deficitul de factor XIII (deficitul de factor stabilizator al fibrinei).

Concentrația plasmatică a factorului XIII necesară pentru hemostază este foarte mică (1—5%). Semiviața factorului transfuzat este de mai multe zile (6—10). Așa încît, perfuzarea unui singur litru de *plasmă proaspătă congelată* poate normaliza testul specific (solubilizarea cheagului în uree și acid monocloracetic) timp de 2—3 săptămîni.

În formele severe de boală se recomandă terapia profilactică cu 250 ml de plasmă, sau 3—4 flacoane de crioprecipitat, la 2—3 săptămîni interval.

Coagulopatiile dobîndite (de factori I, II, V, VII, IX și X)

Deficitul de factor I dobîndit (sindromul de defibrinare).

Poate fi acut sau cronic. Cauza poate fi un deficit de sinteză (boală hepatică) sau un consum crescut (coagulare intravasculară diseminată). În ultimul caz, pe lîngă fibrinogen, se consumă și alți factori (II, V, VIII, X și XIII). Uneori, se asociază și o scădere a trombocitelor și a nivelului antitrombinei III și forma clinică devine severă. Forma acută de defibrinare este o urgență medicală. Se face terapie de substituție cu *plasmă proaspătă congelată* sau *sînge integral, proaspăt*. Preparatele de fibrinogen injectabil sînt utile, dar nu conțin decît unul din factorii deficienți. Se combate anoxia și hipotensiunea. În formele cronice tratamentul bolii de bază este esențial.

Deficitele de factori II, VII, IX și X dobîndite.

Sînt secundare unei boli hepatice sau terapiei cu derivați cumarinici. Dacă deficitul este datorat lipsei vitaminei K_1, ca în icterul prin obstrucție, se administrează vitamina K_1 (Fitomenadion). Doza eficace este de 10 mg i.v. Ea este urmată în decurs de 6—12 h de o creștere a nivelului factorilor de coagulare. Vitamina K_1 are o valoare redusă în cazurile în care cauza deficitului de coagulare este o disfuncție a celulelor hepatice sau un tratament cu derivați cumarinici. În aceste situații se recomandă o terapie de substituție cu factori de coagulare. *Plasma* este o sursă bună de factori II, VII, IX și X. Dar, hipervolemia este riscantă la hepatici și la cei care primesc terapie anticoagulantă. PPSB poate da rezultate bune, dar există riscul unor complicații tromboembolice.

Deficitul de factor V dobîndit

Hipoproaccelerinemia dobîndită poate fi întîlnită postoperator (prin pierdere sau consum), după iradiere (P^{32}), în forma hemoragică a scarlatinei, boli hepatice, leucemii acute, carcinoame, sprue (în asociere cu deficitul de factor II), CID și sindromul fibrinolitic (în asociere cu deficitul de factor VIII). Tratamentul este similar cu cel din forma ereditară la care se adaugă cel al bolii de bază.

6.18. INSUFICIENȚA MEDULARĂ

Insuficiența medulară desemnează un grup de afecțiuni, care au la bază o deficiență funcțională a măduvei osoase în producerea și/sau eliberarea celulelor în sînge. Din această grupă fac parte boli congenitale (anemia Fanconi*) sau dobîndite. Acestea din urmă pot fi clasificate în idiopatice sau secundare (după medicamente, hidrocarburi aromatice, insecticide, infecții, boli maligne, iradiere etc.) (tabelul 6.XXX).

Tabelul 6.XXX

Cauzele aplaziei medulare

I. *Medicamente*

A. Cunoscute ca asociate cu aplazie medulară:
   1. Cloramfenicol
   2. Pirozolone: fenilbutazonă, oxifenbutazonă, aminopirină.
   3. Analogi ai hidantoinei: mefenitoin (Mesantoin), difenilhidantoin (Dilantin), metilfenilhidantoin, trimetadion (Tridione), primidone, fenacemide etc.
   4. Sulfonamide: sulfametoxipiridazină (Kynex), sulfisoxazol (Gantrisin), sulfatiazol, sulfadimetoxină (Madribon), carbutamidă.
   5. Sulfoniluree: tolbutamidă, clorpropamidă

---

* Anemia Fanconi reprezintă o subclasă a anemiei aplastice caracterizată prin asocierea de malformații congenitale (inimă, ochi, oase etc.).

Tabelul 6. XXX **(continuare)**

6. Compuşi de aur
7. Arsenicali organici
8. Perclorat de potasiu
9. Chinacrină (Atebrină)

B. Posibil asociate cu aplazie medulară:
1. Amodiachină
2. Antihistaminice: clorfeniramină, pirilamină, tripelenamină.
3. Clordiazepoxid
4. Colchicină
5. Meprobamat
6. Meticilină
7. Fenotiazine: promazină, clorpromazină, proclorperazină, mepazină, carbamazepină
8. Pirimetamină
9. Chinidină
10. Salicilamidă
11. Streptomicină
12. Compuşi sulfamil: acetazolamidă, clorotiazidă, hidroflumetiazidă.
13. Tiocarbamaţi: carbimazol, metimazol, metiltiouracil, propiltiouracil
14. Tiocianat
15. Tiacetazonă

II. *Hidrocarburi aromatice*

A. Benzen
B. Solvent Stoddard
C. Cleiuri şi cimenturi cu uscare rapidă.
D. Trinitrotoluen

III. *Insecticide*

A. Gamabenzen hexaclorid
B. Chlordane
C. Chlorphenothane (DDT)

IV. *Alte chimicale*

A. Alimentare: alcool, conservanţi etc.
B. Cosmetice, deodorante, vopsele de păr etc.

V. *Infecţii:* hepatita virală, tuberculoza miliară

VI. *Radiaţii ionizante*

VII. *Boli maligne* etc.

Baze etiologice şi patogenice. Insuficienţa medulară poate fi împărţită în două grupe: calitativă şi cantitativă. În *forma calitativă* măduva osoasă este normocelulară sau chiar hipercelulară, dar hematopoieza este ineficientă. Tabloul clinic este dominat de anemie. În absenţa unei cauze evidente şi a răspunsului la tratament poate fi suspectată o stare preleucemică. *Forma cantitativă* poate interesa o singură serie celulară hipo- sau aplazie eritrocitară, granulocitară sau trombocitară) sau toate seriile celulare (hipoplazie sau aplazie medulară). *Aplazia eritrocitară pură* (eritroblastopenia) este o entitate relativ bine delimitată. Ea poate fi idiopatică sau asociată cu o tumoră timică sau ingestie de medicamente. *Neutropenia izolată* este de cele mai multe ori provocată de ingestia unor medicamente şi dispare odată cu îndepărtarea agentului cauzal. *Trombopenia izolată* poate să aibă la bază o aplazie megacariocitară pură (secundară unor medicamente) sau o insuficiență megacariocitară (secundară ingestiei de alcool). *Hipoplazia sau aplazia medulară** se caracterizează prin pancitopenie și măduvă osoasă hipocelulară (la puncție biopsie). Tulburarea celulară de bază interesează celulele stem hematopoietice. Pancitopenia apare în circa 80% din cazuri de la debut și la toți bolnavii în cursul evoluției bolii. Scăderea numărului de eritrocite ($Ht<38\%$ și $Hb < 10$ g/100 ml), de granulocite neutrofile (segmentate + nesegmentate + metamielocite < 1 800/mmc) și de trombocite (< 140 000/mmc) variază ca moment de apariție și ca severitate, de la un bolnav la altul, dar și la același bolnav, în cursul evoluției bolii. Reticulocitopenia (corectată la Ht normal**) este prezentă în >50% din cazuri. Aplazia medulară este idiopatică în aproape 50% din cazuri. În formele secundare (vezi tabelul 6.XXX) cloramfenicolul ocupă primul loc printre agenții medicamentoși. Se acceptă în prezent două mecanisme de toxicitate medulară a cloramfenicolului: primul este legat de doză, produce o inhibiție reversibilă a sintezei de proteine, secundară unei lezări mitocondriale și este predominant pe seria eritrocitară (efect farmacologic) și al doilea, nelegat de doză, are la bază o predispoziție biochimică determinată genetic, care interesează calea de sinteză a ADN și produce o aplazie medulară parțială sau globală, severă și ireversibilă. Apare evident faptul că acest ultim mecanism nu poate fi prevenit printr-un control hematologic periodic și administrarea unor doze reduse. Singura măsură profilactică eficace este deci folosirea cloramfenicolului numai într-o infecție, care nu este sensibilă la nici un alt antibiotic. Acceptarea acestui principiu ar duce de fapt la renunțarea folosirii acestui medicament în practica de rutină. Chiar în febra tifoidă, considerată o indicație clasică pentru cloramfenicol, există alte medicamente cu eficacitate egală. Pentru ceilalți factori incriminați în producerea aplaziei medulare se presupun următoarele mecanisme de acțiune: distrugerea directă a celulelor stem; inhibarea răspunsului celulelor stem la stimulii hematopoietici; o tulburare autoimună, care alterează ulterior măduva osoasă; incapacitatea ficatului de a detoxifia unele toxine, care ar fi specifice pentru măduva osoasă (aplazia medulară după hepatita virală).

Baze clinice. Semnele clinice cele mai frecvente sînt în legătură cu sindromul anemic, hemoragic și infecțios. Splenomegalia moderată (în jur de 2 cm sub rebordul costal) este prezentă numai în circa 10% din cazuri la debutul bolii. În majoritatea cazurilor splina și ficatul cresc tîrziu în evoluția bolii.

Tratament. Tratamentul vizează normalizarea măduvei osoase și a sîngelui și cuprinde: înlăturarea agenților cauzali, corectarea anemiei, oprirea hemoragiilor și combaterea infecțiilor. În cazul în care agentul cauzal a fost depistat se încearcă înlăturarea lui și se atrage atenția bolnavului asupra pericolului unei noi expuneri. La bolnavii cu eritroblastopenie pură asociată cu tumoră timică se pot obține după *timectomie* 30% remisiuni complete.

În cazurile cu anemie severă se fac *transfuzii de masă eritrocitară* pînă la creșterea Hb la 9 g/100 ml și a Ht la 26%. Excesul de transfuzii este periculos, datorită fenomenelor de izoimunizare și a hemosiderozei. În cazurile cu hemoragii severe, care pun în pericol viața bolnavului, se pot face *transfuzii de trombocite.* Infecțiile se tratează cu antibiotice, administrate de preferință i.v. și în doze mari. În primele 48 ore se dau antibiotice cu spectru larg.

---

* Sinonim: anemia aplastică.

** Nr. de reticulocite × Ht bolnavului/Ht normal (♂ = 46%; ♀ = 41%)

apoi se trece la antibioticul cel mai eficace, conform antibiogramei. În cazurile severe este necesară izolarea bolnavului în corturi sau camere sterile. Eficacitatea *transfuziei de leucocite* este îndoielnică din cauza supravieţuirii reduse a acestor celule. S-a calculat că pentru a obţine o creştere a numărului de leucocite cu 1 000/mmc sînt necesare transfuzii zilnice cu cantităţi mari de leucocite (5×10^{10}). Acestea nu pot fi obţinute de la normal decît prin tehnica de leucafereză automată. Alegerea de donatori compatibili, pe baza titrării antigenelor de histocompatibilitate (HL-A), reduce riscul producţiei de anticorpi.

Tratamentul patogenic cuprinde splenectomia, corticoterapia, steroizii androgeni şi transplantul de măduvă osoasă. Splenectomia a dat rezultate satisfăcătoare numai la un număr extrem de mic de bolnavi bine selecţionaţi. *Corticosteroizii (Prednison* 40—200 mg/zi oral) mobilizează rezervorul marginal de granulocite, stimulează probabil granulopoieza şi reduc fragilitatea capilară, ameliorînd manifestările hemoragice. Tratamentul de lungă durată poate duce la tulburări secundare (modificări cushingoide, retenţie hidrică, diabet etc.). La bolnavii care au IDR la tuberculină pozitivă, se adaugă HIN (300 mg/zi) pe toată perioada corticoterapiei. În prezent, se consideră că splenectomia şi corticoterapia nu influenţează refacerea medulară şi supravieţuirea bolnavilor. *Steroizii androgeni* cresc eliberarea eritropoietinei care stimulează producerea celulelor precursoare eritrocitare şi accelerează maturaţia lor. Cel mai frecvent se utilizează *Oximetholon* (1—2 mg/kg/zi oral). Se mai pot da *testosteron enantat* (10—20 mg/kg/săptămînă, i.m.). *Metiltestosteron* (1—2 mg/kg/zi oral) sau *Fluoximesterone* (0,5—1 mg/kg/zi). Tratamentul durează 2—6 luni. În 40—50% din cazuri se pot obţine creşteri permanente ale Hb ($>$12 g/100 ml la femei şi $>$13 g/100 ml la bărbaţi), fără creşteri echivalente ale numărului de neutrofile şi trombocite. Pot să apară următoarele tulburări secundare: colostază, hepatită toxică, hirsutism, acnee etc. Există bolnavi „dependenţi la androgeni", la care numărul de eritrocite creşte sau scade în funcţie de administrarea sau oprirea acestor hormoni. *Transplantarea de măduvă osoasă* se află în faza de experimentare clinică şi este legată de posibilitatea de a efectua teste de histocompatibilitate. Tratamentul cu vitamină B_{12}, vitamină B_6, acid folic nu are nici o valoare. Fierul este în mod special contraindicat, întrucît bolnavii au rezerve crescute de fier şi sînt expuşi la pericolul hemosiderozei.

Evoluţia bolii este foarte variabilă. Există forme fulminante cu exitus în cîteva săptămîni şi forme cronice cu durată de peste 15 ani. În circa 20% din cazuri s-au descris remisiuni spontane. Analizînd eficacitatea diverselor metode de tratament se poate trage concluzia că de fapt scopul esenţial este menţinerea bolnavului într-un echilibru relativ o perioadă cît mai lungă de timp, pînă la apariţia unei remisiuni spontane. Prognosticul depinde de gradul de severitate a agresiunii medulare. Acesta poate fi apreciat prin: numărul total de granulocite, numărul de reticulocite corectat şi procentul celulelor nemieloice pe frotiurile medulare. După tratament se pot obţine circa 10% remisiuni complete şi în jur de 20% remisiuni parţiale. Exitusul apare la 70% din cazuri şi se produce prin hemoragii şi/sau infecţii.

7. APARATUL DIGESTIV

7.1. BOLILE ESOFAGULUI

Prof. dr. R. PĂUN

7.1.1. TULBURĂRILE MOTILITĂȚII ESOFAGIENE (ANOMALII NEUROMUSCULARE)

7.1.1.1. ACALAZIA (CARDIOSPASM, MEGAESOFAG, DILATAȚIE ESOFAGIANĂ IDIOPATICĂ, DISINERGIM ESOFAGIANĂ)

Acalazia este o disfuncție neuromusculară a întregului esofag, cu dezorganizarea profundă a motilității sale: corpul esofagului este hipoton, variabil dilatat și alungit, animat eventual de contracții segmentare, superficiale, neregulate și nepropulsive, iar porțiunea vestibulară incapabilă să se relaxeze, sfincterul esofagian inferior avînd o presiune mai mare decît la normali. Activitatea propulsivă și respectiv sfincteriană în acalazie este necoordonată și ineficientă.

Baze etiologice și patogenice. Cauza tulburărilor din acalazie nu este cunoscută. Totuși au fost demonstrate mai multe anomalii:

1. Dezorganizarea inervației colinergice postganglionare, consecutivă distrugerii, degenerării sau atrofiei carențiale, toxice, inflamatorii, parazitare sau idiopatice a plexului nervos vegetativ intramural al esofagului. Numărul celulelor ganglionare din plexul mienteric al corpului esofagului este diminuat în proporție de peste 90% pe toată întinderea organului (într-un inel esofagian de 1 mm în mod normal se găsesc între 600 și 1 200 celule ganglionare). Hipersensibilitatea esofagului la stimularea colinergică prin Mecholyl (acetil-β-metilcolină) 1—5 mg i.m. indică alterarea inervației parasimpatice în acalazie, sprijinind datele de histologie care constată degenerescența plexului Auerbach. Acest răspuns exagerat la Mecholyl apare și în stadiile incipiente și poate fi utilizat pentru diferențierea de sclerodermie, cancer, stenoză sau spasm esofagian trecător.

2. Degenerescența walleriană a terminațiilor vagului în esofagul inferior.

3. Absența parțială sau completă a celulelor nervoase ale nucleului motor dorsal al vagului.

4. Alături de absența peristalticii esofagiene, în acalazie s-a evidențiat și o *disfuncție a sfincterului esofagian inferior:* în repaus presiunea acestui sfincter este de aproximativ două ori mai mare decît la sănătoși, iar relaxarea în timpul deglutiției este incompletă. Creșterea presiunii sfincterului esofagian inferior s-ar datora unei hipersensibilități față de gastrină.

Baze clinice. Este acceptată existența a două tipuri de acalazie (Sweet):

Tipul I, cu megaesofag akinetic și simptomatologie predominant *disfagică*, survenind mai ales la ingestia de alimente solide. Uneori, însă, solidele pot fi bine tolerate în timp ce lichidele produc tulburări, în special dacă sînt reci, sau dacă conțin alcool.

Tipul II, cu esofag moderat dilatat, animat intermitent de contracții spastice neregulate, însoțite de *dureri retrosternale* (atribuite spasmelor esofagiene), a fost descris și sub denumirea de „acalazie viguroasă". Uneori, durerea nu poate fi diferențiată de angina pectorală.

Regurgitarea (cu spasm esofagian) a conținutului esofagian reținut sau refluat constituie un alt simptom caracteristic.

Diagnosticul se stabilește pe baza următoarelor elemente:

— disfagie și regurgitație;

— întîrzierea auscultatorie a timpului de deglutiție pentru lichide (în mod normal la 5—8 secunde după o înghițitură de apă se percepe cu stetoscopul plasat sub apendicele xifoid, o țîșnitură puternică);

— evidențierea radiologică a unui esofag mărit (o dilatare atît de mare negăsindu-se în nici o altă afecțiune esofagiană) și a unei îngustări conice a esofagului inferior, porțiunea îngustată cuprinzînd și segmentul vestibular infradiafragmatic;

— absența peristaltismului, sau peristaltică anormală și scăderea tonusului corpului esofagian (radiologic și manometric);

— presiunea sfincteriană (înregistrată cu manometrie perfuzată) crescută;

— lipsa relaxării sfincterului esofagian inferior după deglutiție;

— răspuns exagerat la testul cu Mecholyl, determinat prin kimografia cu balon;

— excluderea esofagoscopică a altor cauze de obstrucție la nivelul joncțiunii esogastrice.

Acalazia trebuie *diferențiată* de globul isteric, stenoza cicatriceală benignă asociată esofagitei de reflux, ulcerul joncțiunii esogastrice, leziunile chimice, cancerul esofagian inferior, disfagia printr-un inel contractil, sindromul Plummer-Vinson, disritmia esofagiană care însoțește hernia hiatală, spasmul simplu al cardiei, precum și de regurgitările nevroticilor și cele în cazul unui diverticul esofagian mare.

Complicațiile mai frecvente sînt esofagita, eroziunea și ulcerația, hemoragia, perforația, periesofagita, stenoza cicatriceală, diverticulul, compresiunea prin esofagul supradestins (pe nervul recurent, bronhia primitivă dreaptă, cava superioară și nervul vag).

Tratament. Dilatarea bruscă unică, cu ruptura musculaturii sfincterului esofagian inferior produce dispariția definitivă a disfagiei, sau pentru o perioadă îndelungată, la 75—85% dintre bolnavi. La tratamentul chirurgical se recurge numai în 15—20% din cazuri.

Tratamentul medical. Bolnavul va fi instruit să mestece alimentele amănunțit și să le înghită cu o cantitate de lichid. Uneori este nevoie de o alimentație exclusiv lichidiană. În timpul meselor se va evita orice supărare.

Pentru a odihni esofagul în timpul nopții, bolnavul nu se va alimenta imediat înainte de culcare.

Pentru favorizarea evacuării esofagului pot fi recomandate unele manevre: hiperextensia capului și a toracelui, manevra Valsalva (crește presiunea intratoracică), ingestia de băuturi carbogazoase.

Pentru îndepărtarea alimentelor care nu au trecut în stomac sînt indicate spălăturile esofagiene cu ser fiziologic zilnic sau chiar după fiecare masă. Dacă este posibil, sub control esofagoscopic se va introduce o sondă în stomac ca bolnavul să poată fi hrănit și, în același timp, esofagul să fie în repaus pentru un timp.

Nitroglicerina sublingual sau inhalarea de nitrit de amil relaxează musculatura vestibulului gastroesofagian, favorizînd evacuarea rapidă a esofagului. Utilizarea clinică a nitriților este limitată de acțiunea lor de scurtă durată și de efectele secundare neplăcute.

Anestezia perorală a esofagului cu procaină sau xilină 1—2%, cu 15—20 minute înainte de mese produce, uneori, o relaxare vestibulară mai prelungită.

Anticolinergicele nu ameliorează deglutiția, dimpotrivă pot agrava disfagia și să crească retenția esofagiană.

Uneori psihoterapia dă rezultate bune.

Cînd lărgirea prin ruptură a segmentului îngustat nu poate fi obținută, sau bolnavul o refuză, iar tratamentul chirurgical apare prea riscant, se pot obține rezultate satisfăcătoare prin dilatări periodice cu ajutorul bujiilor.

Dilatarea endoesofagiană a segmentului îngustat al esofagului inferior constituie metoda cea mai utilă în tratamentul acalaziei. Se efectuează o dilatare viguroasă cu dilatatorul pneumatic cu mercur Tucker-Hurst.

În cazul unor îngustări foarte severe, dilatarea va fi inițiată prin esofagoscop cu ajutorul unor bujii filiforme.

Dilatarea nu este recomandată la bolnavii cu ateroscleroză coronariană avansată, procedeul Heller avînd mai puține riscuri.

Tratamentul chirurgical este indicat, după J.L.A. Roth cînd ameliorarea după dilatare este incompletă sau de durată prea scurtă, cînd după dilatare survin febră și dureri puternice care împiedică repetarea ei, cînd bolnavul nu cooperează la tratamentul conservator, cînd dilatația extremă și tortuozitatea esofagului împiedică plasarea corectă a dilatatorului și manevra este ineficace, cînd pericolul complicațiilor ca perforația, hemoragia sau ulcerația în/sau lîngă vestibul pot crește riscul rupturii lineare a mucoasei și cînd coexistă cancerul sau stenoza cicatriceală benignă secundară esofagitei de stază sau ulcerației.

Se recomandă operația Heller modificată (esofagocardiomiotomie extramucoasă), pe care mulți o completează cu piloroplastia, pentru a realiza o evacuare mai rapidă a conținutului gastric.

În cazul asocierii cu ulcerul duodenal, se recomandă efectuarea și a unei gastrectomii subtotale.

Rareori se recurge la rezecția esogastrică.

Criterii de apreciere a tratamentului chirurgical. Disfagia dispare în 80—90% din cazuri, iar bolnavii cîștigă în greutate; radiologic, în ortostatism, trecerea prin esofag se face normal, calibrul esofagian diminuă, porțiunea îngustată se dilată la 1,5—2 cm și reapare punga de aer a stomacului.

Manometria nu arată modificări ale comportării esofagului.

7.1.1.2. PSEUDOACALAZIA

Relativ recent au fost descrise unele cazuri de acalazie, cu tablou clinic şi radiologic caracteristic, la care, însă, studiile manometrice au demonstrat prezenţa, cel puţin intermitentă, a contracţiilor peristaltice primare şi secundare şi a relaxării sfincterului esofagian, sau testul cu Mecholyl era negativ. Pentru aceste forme (probabil incomplete) de achalazie în care sînt păstrate, cel puţin în parte, elemente ale funcţiei motorii esofagiene normale, s-a propus denumirea de *pseudoacalazie.*

Tratamentul este identic cu acela al acalaziei.

7.1.1.3. SPASMUL ESOFAGIAN DIFUZ

A doua diskinezie majoră a esofagului, spasmul esofagian difuz, este pe cale să fie recunoscută ca o entitate clinică, deşi, în aproximativ 50% din cazuri se asociază altor stări patologice esofagiene sau de vecinătate (hernie hiatală, diverticuli, cancer, acalazie, sclerodermie ş.a.).

Chiar în această ultimă eventualitate, însă, spasmul esofagian pare a avea o evoluţie proprie, deoarece simptomele lui nu dispar după corectarea eventuală a afecţiunilor asociate.

Baze etiologice şi patogenice. În spasmul esofagian difuz esofagul este hiperreactiv la stimuli obişnuiţi, în porţiunea cu musculatură netedă (2/3—4/5 inf.), ca expresie a unor anomalii situate pe versantul vagal aferent (senzitiv) al arcului nervos prin care se asigură activitatea peristaltică normală.

Traseele manometrice evidenţiază un aspect tipic caracterizat prin înlocuirea, pe toată lungimea esofagului, a activităţii peristaltice normale cu contracţii hipertonice (depăşind 140 cm H_2O) repetitive, sincrone, dezordonate, iniţiate de deglutiţie. Uneori traseele de motilitate esofagiană pot fi normale, spasmul lipsind în momentul examenului şi neexistînd mijloace de a-l induce pentru studiu.

Radiologic şi manometric, zonele sfincteriene se comportă normal, deşi, în unele cazuri a fost semnalată şi hipercontractilitatea sfincterului esofagian inferior.

Examenele histopatologice au evidenţiat hipertrofia musculaturii esofagiene de la cardia pînă deasupra crosei aortice, avînd un diametru între 5 şi 15 mm, cu modificări histopatologice de tip inflamator cronic dar cu celulele ganglionare ale plexului nervos intramural normale.

Baze clinice. Boala interesează în mod egal cele două sexe, incidenţa ei fiind mai mare peste 40 de ani. Tabloul clinic se caracterizează prin episoade intermitente de *disfagie* însoţite de *dureri retrosternale* şi declanşate de băuturi reci şi carbogazoase, boluri alimentare mari, sau *stress*-uri psihice.

Durerea retrosternală survine şi în afara alimentaţiei, uneori fiind foarte greu de diferenţiat de durerea coronariană, chiar pînă la punctul de a răspunde la nitroglicerină.

Cazurile uşoare pot fi complet asimptomatice.

Tabloul *radiologic* este caracteristic: undele peristaltice normale în esofagul superior nu se propagă la segmentele distale, fiind înlocuite de contracţii localizate, nepropulsive (aspect „în tirbuşon“, „în spirală“, „în şirag de mătănii“).

Pentru vizualizarea acestor modificări pare esențial să se administreze o cantitate suficientă de bariu, pentru a realiza o bună distensie esofagiană și a declanșa, astfel, contracțiile anormale.

Tratament. 1. Liniștirea bolnavului, asigurîndu-l că nu are o boală gravă; la nevoie sedative.

2. Măsuri de igienă alimentară: evitarea băuturilor reci sau carbogazoase, masticație atentă; mesele vor fi luate într-o stare de relaxare psihică.

3. Tratamentul medicamentos cel mai eficace constă în administrarea de nitriți cu acțiune lungă (nitroglicerină sublingual). Pot fi încercate anticolinergice (metantelină 50—100 mg, propantelină (Pro-Banthine) 15—30 mg peroral sau doze echivalente parenteral) înainte de mese și anestezice ale mucoasei esofagiene (oxetazaină, xilină).

4. La bolnavii a căror simptome sînt severe și persistente și mai ales la cei la care radiografiile evidențiază hipertrofia musculară, se efectuează *esofagomiotomia longitudinală*, care aduce ameliorări importante dar nu întotdeauna o dispariție completă a simptomelor.

7.1.2. PATOLOGIA ESOFAGIANĂ DE REFLUX (PATOLOGIA PEPTICĂ A ESOFAGULUI, ULCERUL PEPTIC ESOFAGIAN)

Refluxul gastroesofagian constă în pasajul involuntar al unei părți din conținutul lichidian al stomacului în esofagul inferior, în absența greței, a vărsăturilor și a regurgitațiilor, fiind o consecință exclusivă a jocului presiunilor toracoabdominale și a joncțiunii gastroesofagiene.

Refluxul gastroesofagian este un răspuns fiziologic normal la deglutiție. Cineradiografia esofagiană la sănătoși arată că, după ingestia substanței de contrast, în timpul relaxării sfincteriene, apare regurgitarea unei cantități mici din bariul înghițit. Materialul regurgitat este evacuat rapid din esofag de către peristaltismul esofagian. Refluxul gastroesofagian devine semnificativ clinic numai cînd sînt regurgitate în esofag, în mod regulat, cantități excesive de conținut gastric, scăldînd mucoasa pentru un timp îndelungat.

În prezent, se consideră că *sfincterul esofagian inferior* constituie mecanismul fiziologic principal care previne refluxul gastroesofagian anormal. Tonusul sfincterian de repaus și creșterea reflexă, compensatorie, a presiunii în această zonă indusă de creșterea presiunii intragastrice sînt reglate de *inervația vagală* și de *secreția de gastrină.*

Deoarece sfincterul funcționează cel mai bine în poziția sa normală, fiind mai puțin eficient cînd este dislocat, fie în torace, fie mai jos, în abdomen, un rol auxiliar în menținerea joncțiunii gastroesofagiene trebuie acordat structurilor din josul *hiatus*-ului esofagian. În același sens participă și abundența pliurilor mucoasei de la nivelul acestei joncțiuni. În mecanismul competenței gastroesofagiene se contestă rolul „pensei" diafragmatice (frenohiatale), a unghiului gastroesofagian ascuțit, a comprimării esofagului abdominal și a fibrelor gastrice oblice.

Baze etiologice. Insuficiența mecanismului de barieră reprezintă, de fapt, un sindrom care poate avea ca substrat etiopatogenic numeroși factori congenitali, dobîndiți sau asociați, care ar putea fi schematizați astfel:

1. *Modificări anatomice și funcționale regionale:*

a) malpoziții esogastrice: hernia hiatală, reimplantări esogastrice;

b) rezecții gastrice: gastrectomii subtotale, polare superioare ș.a.;

c) condiții însoțite de creșterea presiunii intraabdominale și intragastrice; sarcină avansată, obezitate, revărsate ascitice mari, vărsături persistente, stază după vagotomie.

2. *Modificări anatomice și funcționale locale* (sfincteriene):

a) alterarea joncțiunii esofagogastrice prin leziuni infiltrative, neoplazice, sclerodermie, intervenție chirurgicală;

b) menținerea unei sonde nasogastrice.

Hernia hiatală este răspunzătoare de refluxul gastroesofagian în peste 80% din cazuri.

Baze patogenice. În mod normal, presiunea sfincterului esofagian inferior crește o dată cu creșterea presiunii intragastrice, realizîndu-se în acest fel, o barieră împotriva refluxului. Bolnavii cu o presiune sfincteriană joasă și-au pierdut acest răspuns adaptativ, lipsindu-le, deci, mecanismul antireflux, demonstrat prin ridicarea presiunii intraesofagiene concomitent cu creșterea presiunii intragastrice, ceea ce va avea drept consecință scăderea pH-ului intraesofagian.

Leziunile inflamatorii esofagiene apar la aproximativ 60% dintre bolnavii cu reflux, intensitatea lor nefiind proporțională cu importanța refluxului. Ele interesează cel mai adesea segmentul inferior al esofagului, această localizare a esofagitei fiind considerată aproape patognomonică pentru originea ei peptică și fiind explicată de scăderea, în această zonă, a protecției salivare, de contactul mai frecvent și mai prelungit cu lichidul refluat și, probabil, de unele particularități structurale sau funcționale ale mucoasei esofagului terminal: *turnover*-ul celular mai lent, rezistența mai scăzută, ectopii sau heterotopii de mucoasă gastrică cu secreție permanentă *in situ*.

În determinarea modificărilor inflamatorii esofagiene, aciditatea și activitatea peptică a sucului gastric dețin un rol major dar nu exclusiv; alături de acești factori, trebuie acceptată acțiunea iritantă posibilă a refluxurilor alcaline (gastrice, bilio-pancreatice).

Baze clinice. Existența esofagitei peptice este sugerată de apariția, în prezența uneia dintre stările patologice generatoare de reflux, a *sindromului clinic esofagian:* dureri retrosternale, asemănătoare uneori pînă la confuzie cu cele coronariene, de obicei semitardiv sau tardiv postprandiale sau nocturne, declanșate sau exacerbate de alimentele acide dar și de eforturi și emoții și însoțite de pirosis, provocat sau intensificat, în mod caracteristic, de anteflexia trunchiului, de decubit, precum și de îmbrăcămintea strîmtă și de eforturi fizice; la aceste simptome se pot adăuga: *disfagie joasă*, *regurgitații*, *eructații dureroase*, *hipersalivație*, eventual *dispnee postprandială*, *tuse de decubit* și *pierdere ponderală.* Regurgitațiile nocturne pot să fie însoțite de aspirație și infecții pulmonare. În multe cazuri, însă, esofagita rămîne asimptomatică vreme îndelungată, bolnavii ajungînd la medic în stadiul complicațiilor refluxului prelungit: disfagia prin *stenoză esofagiană.*

Examenul radiologic este util pentru diagnosticul bolii cauzale și pentru evidențierea refluxului, folosind mai ales *radiocinematografia.* Valoarea radiologiei pentru diagnosticul propriu-zis al esofagitei peptice este mai redusă, deoarece semnele radiologice sînt, cu excepția ulcerațiilor și a stenozelor asociate, necaracteristice și numai orientative: pliuri mucoase largi, dezordonate, contururi neregulate, eventual dispariția lizereului de siguranță. Utilizarea unei suspensii baritate acide declanșează, la bolnavii cu esofagite peptice, apariţia unor contracţii segmentare multiple, neperistaltice, asemănătoare celor din spasmul esofagian difuz.

Esofagoscopia constituie metoda cea mai precisă pentru stabilirea prezenţei sau absenţei esofagitei; uneori poate aprecia prezenţa şi importanţa refluxului gastroesofagian.

Manometria determină presiunea de repaus a sfincterului esofagian inferior (normal = >9,5 mm Hg) care, dacă este scăzută, constituie factorul primordial în determinarea refluxului.

Înregistrarea motilităţii esofagiene evidenţiază paralelismul tulburărilor motorii cu gravitatea esofagitei: formele uşoare au, de regulă, un peristaltism esofagian normal; cele medii se însoţesc mai ales de dezordini motorii de tip spastic, în timp ce formele avansate, severe, prezintă hipotonie pînă la atonia completă a esofagului.

Testul perfuziei acide se consideră pozitiv dacă instilarea unei soluţii acide în esofag produce simptome retrosternale, în timp ce soluţia fiziologică nu dă nici o acuză.

Testul determinării pH-ului refluxului la 2—5 cm deasupra joncţiunii esogastrice, după instilarea unei soluţii de $HCL_{n/10}$ în stomac şi urmată de manevra Valsalva, care să favorizeze refluxul, constituie mijlocul cel mai fidel pentru depistarea refluxului.

Refluxul gastroesofagian poate fi evidenţiat prin prînzul baritat în 25%, prin cineradiografie în 70%, şi prin testarea pH-ului de reflux în 95% din cazuri.

Tratament. Tratamentul medical are două obiective:

1) diminuarea factorilor care favorizează refluxul de suc gastric acid în esofag;

2) neutralizarea acidităţii gastrice.

Pentru realizarea primului obiectiv se va urmări reducerea greutăţii corporale cît mai apropiat de greutatea ideală, înlăturarea corsetelor prea strîmte, calmarea tusei, evitarea eforturilor de defecaţie, evitarea meselor imediat înainte de culcare, prevenirea refluxului gravitaţional prin ridicarea capului patului şi mese mici cu lichide puţine.

Al doilea obiectiv este identic cu acela al tratamentului bolii ulceroase: se începe cu ingerarea, din oră în oră, a 100—150 ml lapte sau fulgi de ovăz, cu sau fără frişcă, continuînd cu pireuri de legume cu unt, ouă moi, carne fiartă şi tocată, supe pasate, orez şi griş, ajungîndu-se treptat la 5—6 mese pe zi, evitîndu-se alimentele prea reci sau prea fierbinţi, condimentele, alcoolul şi cafeaua. Se va acorda o grijă deosebită masticaţiei corecte. Se interzice fumatul şi ingestia de salicilaţi.

Între mese, seara şi, eventual, noaptea se administrează *neutralizante ale acidităţii gastrice* (hidroxid sau fosfat de aluminiu, trisilicat de magneziu), fiind preferate cele sub formă de gel. Tratamentul cu antiacide poate avea două efecte: *neutralizarea conţinutului gastric acid*, diminuînd astfel agresiunea clorhidropeptică asupra mucoasei esofagiene, şi *creşterea tonusului sfincterului esofagian inferior* (prin stimularea secreţiei de gastrină), împiedicînd astfel refluxul gastroesofagian.

Cimetidina (Tagamet) aduce ameliorări semnificative ale simptomelor şi sensibilităţii la acizi a esofagului, dar fără un efect obiectiv important asupra aspectului endoscopic şi presiunilor sfincteriene. Deşi utilă, folosirea sa de lungă durată este mai dificilă. Doza este de 4 tb. a 200 mg pe zi, după cele trei mese principale şi seara.

Metoclopramida (Reglan) în doze de 2—3 drajeuri a 10 mg pe zi poate aduce unele ameliorări tranzitorii.

Anestezicele locale (procaina, oxetazaina) pot fi foarte utile în combaterea spasmului esofagian şi a deglutiţiei dureroase.

Utilizarea *anticolinergicelor* trebuie testată individual, deoarece ele pot întîrzia evacuarea gastrică şi pot favoriza, astfel, refluxul.

Un mijloc terapeutic mai aparte este oferit prin administrarea unui amestec de antiacid şi gel vîscos (Amdrup E., Jakobsen, B.M. — Reflux esophagitis treated with gariscon, *Acta Chir.Scand.*, 1969, 396, 16—17). Acest amestec se solidifică după înghiţire formînd un „dop" mare în stomac care este digerat încet. Dînd acest amestec după mese şi la culcare, simptomele au dispărut la 55 din 85 de bolnavi trataţi.

Tratamentul conservator dă rezultate bune în 85% din cazuri. Numai în 15% din cazuri este nevoie de corectarea chirurgicală a refluxului.

Tratamentul chirurgical este indicat în dureri şi disfagie neinfluenţate satisfăcător de tratamentul medical, precum şi în complicaţii: hemoragii repetate, anemie, stenoze şi perforaţie.

Corectarea malpoziţiilor esocardiotuberozitare cu restaurarea anatomiei normale constituie principiul de bază al tratamentului chirurgical.

Examenul manometric este deosebit de util în evaluarea preoperatorie: evidenţierea unei presiuni scăzute sau absente la nivelul sfincterului esofagian inferior impune, pe lîngă repoziţia anatomică, şi o tehnică de întărire a sfincterului, dintre care cea mai utilizată în prezent este funduplicarea Nissen (înconjurarea esofagului inferior cu regiunea fundică a stomacului).

Funduplicarea este indicată şi la bolnavii cu reflux fără hernie, la cei care continuă să prezinte reflux după repararea herniei şi la cei cu sfincter incompetent rezultate fie în urma unei operaţii neadecvate asupra joncţiunii esogastrice, fie datorită sclerodermiei.

De obicei se practică abordarea abdominală, deşi pot exista circumstanţe (de exemplu, scurtarea esofagului consecutiv unei esofagite severe) care să favorizeze calea toracală.

Dacă metodele convenţionale medicale şi chirurgicale nu sînt eficace sau nu pot fi aplicate, poate fi luat în consideraţie *iradierea* regiunii fundice. Metoda, pe lîngă ameliorarea subiectivă, pare să reducă procentul sîngerărilor şi al formării ulcerelor esofagiene.

7.1.3. CANCERUL ESOFAGIAN

Peste 95% dintre tumorile esofagiene sînt carcinoame şi reprezintă 6—7% din cancerele digestive.

Baze etiologice. Etiologia, ca a tuturor cancerelor, nu este elucidată; totuşi este de reţinut faptul că localizarea esofagiană a diminuat în unele ţări (ţările nordice, S.U.A., Iran), scădere pusă în legătură cu excluderea unor substanţe al căror potenţial carcinogenetic este discutat de mult (scăderea consumului de alimente conservate prin afumare şi înlocuirea lor cu alimente proaspete, reducerea consumului de tutun şi alcool).

Localizarea de predilecţie este între treimea medie şi cea inferioară; 90% sînt epitelioame iar 10% sînt adenocarcinoame, mai frecvente în esofagul inferior, avîndu-şi originea în insulele de mucoasă gastrică din această regiune, sau din glandele esofagiene.

Macroscopic se descriu tipul polipoidal, ulcerativ şi infiltrativ-schiros.

Baze clinice. Esofagul posedă o bogată reţea limfatică în submucoasă unde cancerul se întinde mai mult decît pe suprafaţa mucoasei. În acest fel, tumoarea creşte considerabil înainte de apariţia primelor simptome care să atragă atenţia.

Disfagia progresivă şi *durerea retrosternală* constituie simptomele clasice. Disfagia poate fi *intermitentă*, în funcţie de prezenţa sau absenţa inflamaţiei sau a spasmului în jurul tumoarei. Simptome mai tardive sînt: regurgitaţii, vărsături, eructaţii, tuse şi răguşeală.

Bolnavii neglijează frecvent simptomatologia de debut, 27% solicitînd prima consultaţie după 6 luni de la apariţia primelor simptome.

Examenul radiologic, utilizînd şi metoda cu dublu contrast, radiocinematografia, esofagoscopia (cu prelevări biopsice) şi citologia exfoliativă constituie metodele uzuale de diagnostic paraclinic, furnizînd diagnosticul corect în 94—98% din cazuri.

Metoda fluorescenţei cu *acridină*, administrată cu 3 zile înainte de recoltare, se pare că este mai fidelă decît fluorescenţa cu tetracliclină utilizată pentru diagnosticul cancerului gastric.

Pneumomediastinotomografia poate demonstra extinderea afectării carcinomatoase a peretelui esofagian şi a ţesuturilor înconjurătoare.

Tratamentul. Tratamentul curativ constă în înlăturarea tumoarei cînd nu se evidenţiază metastaze, cînd riscul operator nu este prea mare şi cînd există un chirurg experimentat.

Din păcate, aproximativ 50% dintre bolnavi sînt inoperabili în momentul stabilirii diagnosticului, iar 50% dintre cei la care se intervine prezintă leziuni care nu se pretează la o operaţie radicală.

Pentru restabilirea continuităţii se folosesc proteze din material plastic, transplante de jejun sau colon, sau tegumentul din regiunea gîtului.

Desfacerea anastomozelor şi empiemul constituie cauzele cele mai frecvente de deces postoperator.

La cei la care actul chirurgical constă în îndepărtarea tumorii, mortalitatea operatorie şi durata supravieţuirii depind de sediul acesteia: pentru tumorile situate în treimea superioară, mortalitatea este 50% şi supravieţuire de 1 an în 3% din cazuri; pentru cele din treimea mijlocie, mortalitatea 29% şi supravieţuire medie de 14 luni (în cazuri izolate, pînă la cîţiva ani); pentru cele din treimea inferioară, mortalitatea 8% şi supravieţuire medie, de asemenea, de 14 luni.

Radioterapia se foloseşte izolată, sau asociată chirurgical. Deoarece diseminarea canceroasă submucoasă şi periesofagiană poate să nu fie evidentă, este nevoie ca şi segmentele esofagiene aparent normale să fie cuprinse în cîmpul de iradiere.

Doza minimă este de 5 000 r administraţi în 5—6 săptămîni.

Pentru protejarea ţesuturilor normale, în special a plămînilor şi a tegumentelor, se recomandă metoda rotaţiei şi a supravoltajului (un milion de volţi). Pentru acelaşi scop s-a introdus şi telecobaltoterapia.

Nakayama şi colaboratorii efectuînd operaţii stadializate, cu iradiere preoperatorie de 2 000—2 500 r (zilnic 500 r), au reuşit să reducă mortalitatea la bolnavii cu cancer esofagian situat în treimea superioară și medie la 2,5% și să crească supraviețuirea de 5 ani de la 19 la 38%.

Chimioterapia, utilizată în tratamentul cancerului hipofaringelui și a esofagului cervical, cu ajutorul perfuziilor cu *metotrexat* și a *ciclofosfamidei* administrată pe cale generală, pare să fie mai mult o metodă paliativă decît curativă.

Tratamentele paliative sînt necesare pentru a permite alimentarea bolnavului și a-i diminua suferințele.

Rezecția tumorii cu restaurarea continuității, chiar în prezența metastazelor ganglionare și în țesuturile adiacente, permite deglutiția și alimentația pe cale naturală. În același scop, în unele cazuri după dilatație se implantează un tub de material plastic.

În formele vegetante, pentru combaterea disfagiei se poate aplica *endocuriterapia* cu ajutorul esofagoscopului.

În cazurile extreme se recurge la gastrostomie cu introducerea unei sonde pentru alimentare.

7.1.4. HERNIA HIATALĂ

Hernia hiatală constă în pătrunderea, prin hiatus-ul esofagian, a unei părți din stomac în cavitatea toracală; este întîlnită mai frecvent la obezi și vîrstnici.

Clasificările anatomoradiologice utilizate sînt cele ale lui Åkerlund (brahiesofagiană, paraesofagiană și esogastrică), Allison (prin „alunecare“ și prin „rostogolire“) și Hagarty („în clopot“, paraesofagiană și masivă). Cele mai frecvente sînt herniile esogastrice sau prin „alunecare“ (75—90%), iar cele mai rare sînt cele prin brahiesofag.

Baze etiologice și patogenice. Deoarece în cea mai mare parte a ciclului respirator presiunea intratoracală este negativă, iar cea intraperitoneală pozitivă, există întotdeauna o forță care tinde să împingă viscerele abdominale în torace prin orificiul hiatal. Singura formațiune care fixează esofagul în regiunea hiatus-ului este așa-numitul ligament frenoesofagian, a cărui eficiență nu este unanim acceptată.

Principalele elemente implicate în apariția acestor hernii ar fi *lărgirea ligamentului frenoesofagian* și *lărgirea orificiului muscular* al hiatus-ului *esofagian* la care se adaugă *creșterea presiunii intraabdominale* (traumatism toracal sau abdominal, sarcină, ascită, efort de defecare, tuse, vărsături efort fizic excesiv, corsete prea strîmte, megacolon, aerofagie, obezitate).

Contracția reflexă a fibrelor musculare longitudinale ale esofagului datorită afectării unui organ intraabdominal, retracția esofagului în cazul esofagitelor (de obicei prin reflux gastroesofagian), sau scurtarea esofagului consecutivă unei vagotomii abdominale, duc la hernie hiatală prin brahiesofag.

Baze clinice. Hernia hiatală constituie una dintre afecțiunile cele mai frecvent întîlnite la cei care se prezintă pentru tulburări abdominale superioare, incidența comunicată fiind însă în funcție de manevrele diagnostice utilizate.

Hernia hiatală rămîne asimptomatică în 25% din cazuri. Tulburările subiective și funcționale obișnuite sînt determinate de *esofagita de reflux*, aproape constant prezentă în herniile „prin alunecare“ și mixte, de complicațiile acesteia (ulcer și stenoze esofagiene) și de tulburările motorii asociate (spasm esofagian difuz, spasm al sfincterului esofagian inferior).

Simptomele cele mai frecvente sînt *pirozis*-ul și *durerile retrosternale inferioare* accentuate de aplecarea mult înainte, poziția culcată și de creșterea presiunii intraabdominale și ameliorate în poziția ridicată. *Regurgitațiile acide*, eructațiile, disfagia și vărsăturile acide se întîlnesc relativ frecvent. Refluxul se datorește scăderii presiunii sfincterului esofagian inferior.

În afara formei clinice comune, au fost individualizate și alte forme clinice: *pseudoulceroasă*, *pseudocanceroasă*, *pseudoanginoasă*, *hemoragică* și *anemică*.

În hernia paraesofagiană (Åkerlund II), care se întîlnește mult mai rar, simptomatologia este diferită, deoarece nu există tulburări ale sfincterului gastroesofagian. Senzația de distensie abdominală superioară, eructațiile și dispneea (datorită compresiunii pe plămîn) pot constitui simptomele principale.

Diagnosticul se sprijină mult pe *examenul radiologic* efectuat în poziția culcată, utilizînd tehnici diverse bine codificate și *radiocinematografic*. Metodele complementare (esofagoscopia, manometria, testul perfuziei intraesofagiene acide, determinatea pH-ului deasupra și dedesubtul *hiatus*-ului) sînt utile pentru evaluarea competenței sfincterului esofagian inferior și a leziunilor inflamatorii.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu acalazia, prolapsul de mucoasă gastrică în esofag, insuficiența cardiei, diverticulul epifrenic, aerofagia, cancerul esocardial, cardiopatia ischemică dureroasă, boala ulceroasă, litiaza veziculară și coledocita.

Complicațiile mai frecvent întîlnite sînt: esofagita, ulcerul esofagian, stenoza esofagiană, gastrita segmentului herniat, hemoragii digestive superioare mari, încarcerarea, volvulusul, ulcerul și perforația segmentului herniat.

Tratament. Cazurile asimptomatice (aproximativ 25%) nu necesită tratament. Totuși, bolnavii vor fi avertizați asupra factorilor de agravare pentru a putea preveni eventualele complicații.

Se vor trata afecțiunile concomitente care pot exercita un efect dăunător asupra herniei: stările care produc vărsături repetate cu creșterea bruscă a presiunii intraabdominale (mai ales colicile biliare), tusea cronică, aerofagia, eructațiile și constipația.

Tratamentul medical urmărește:
(1) înlăturarea factorilor care favorizează refluxul acid în esofag și
(2) neutralizarea acidității.

Pentru primul obiectiv se recomandă mese mici, evitarea eforturilor fizice după mese, în special a mișcărilor de aplecare, evitarea meselor imediat înainte de culcare, ridicarea capului patului cu 20—25 cm, înlăturarea unui corset prea strîns și reducerea greutății corporale în caz de obezitate.

Al doilea obiectiv este identic cu cel din tratamentul bolii ulceroase. Se preferă antiacidele care conțin și bismut subnitric și mai ales cele sub formă de gel, asociate și cu un anestezic al mucoasei (oxetazaină).

Antiacidele acționează atît prin neutralizarea sucului gastric refluat cît și (sau mai ales) prin stimularea gastrinei endogene care crește tonusul sfincterului esofagian inferior împiedicînd, astfel, refluxul conținutului gastric.

Anticolinergicele diminuînd presiunea sfincteriană și întîrziind evacuarea gastrică pot favoriza refluxul, motiv pentru care nu se administrează în mod sistematic.

Metoclopramida (Reglan), administrată în perfuzii i.v. dublează presiunea sfincteriană de repaus fără să crească secreția gastrică, fără să crească presiunea intragastrică din regiunea fundică și fără să reducă relaxarea consecutivă deglutiției.

În unele cazuri sînt indicate sedativele nervoase.

Tratamentul medical este eficace la peste 80% dintre bolnavii cu hernie hiatală și esofagită de reflux recentă.

Tratamentul chirurgical este indicat:

— cînd simptomele sînt severe și nu se ameliorează prin tratamentul medical, sau cînd recidivează după tratament medical;

— în esofagita de reflux, ulcerul esofagian și stenoza esofagiană;

— în hemoragii mici repetate, cu anemie care nu poate fi refăcută prin terapia cu fier;

— în hemoragia mare, chiar dacă de prima dată a putut fi stăpînită medical;

— în herniile paraesofagiene sau esogastrice mari care produc tulburări cardiorespiratorii, sau prezintă complicații locale (volvulusul gastric cu încarcerarea gazelor în punga supradiafragmatică, comprimarea esofagului de către presiunea din stomac sau obstrucția regiunii piloroduodenale prin tracțiunea creată de stomacul herniat, destins și răsucit).

Procedeul chirurgical ideal constă în restaurarea anatomiei normale a stomacului, sutura orificiului hiatal lărgit și fixarea joncțiunii cardioesofagiene la suprafața inferioară a diafragmului, lîngă marginea hiatală anterioară.

Hernia paraesofagiană este mai ușor rezolvabilă deoarece joncțiunea cardioesofagiană nu este dislocată.

În cazurile cu esofagite severe, cu ulcer esofagian, sau stenoze fibroase întinse, se impune rezecția porțiunii afectate și, pentru a preveni refluxul esofagian postoperator, între capătul rezecat al esofagului și cardie se interpune un segment de jejun sau colon.

Recidivele postoperatorii adevărate ale herniei hiatale se cifrează încă la 10—12%, fiind condiționate, cel mai adesea, de disecția insuficientă a pilierilor sau de nesuturarea lor retroesofagiană; la aceasta se adaugă greșelile de tehnică și indicațiile operatorii eronate. Într-un număr de cazuri, corect operate pot persista simptome digestive legate de tulburările preexistente ale motilității cardioesofagiene (spasm esofagian difuz, acalazie), sau de alte afecțiuni digestive asociate (ulcer gastroduodenal, litiază biliară etc.).

7.1.5. DIVERTICULII ESOFAGIENI

7.1.5.1. DIVERTICULII ZENKER (FARINGOESOFAGIENI, DE PULSIUNE)

Baze etiologice și patogenice. Apar mai frecvent la bărbații în vîrstă, prin presiunea crescută din lumenul esofagului. Locul de formare a diverticului este pe linia mediană posterioară lîngă joncțiunea faringoesofagiană, unde există un triunghi cu o rezistență mai slabă, delimitat în sus de fibrele cele mai inferioare ale constrictorului faringian și lateral de fibrele oblice ale mușchilor cricofaringieni.

În mod normal, pentru trecerea alimentelor din faringe în esofag, contracția constrictorilor faringieni este concomitentă cu relaxarea sfincterului esofagian superior (mușchii cricofaringieni), care nu se închide pînă cînd nu a dispărut unda de presiune crescută din faringe. Cînd există o incoordonare neuromusculară, sfincterul se relaxează prompt, odată cu deglutiția, însă se închide înainte de terminarea contracției faringiene, realizîndu-se o creștere a presiunii intraluminale, cu bombarea punctului de slabă rezistență descris mai sus, care va continua să se lărgească crescînd posterior, puțin spre stînga și în jos, între esofag și coloana vertebrală.

Un factor favorizat ar putea fi hipofaringita cronică, deoarece ar tulbura relaxarea sfincteriană.

Cu cît punga se mărește, cu atît orificiul diverticulului devine canalul principal, în timp ce adevărata deschidere esofagiană este îngustată și deplasată din calea de trecere a bolului alimentar.

Baze clinice. În stadiul inițial simptomele lipsesc. Primele acuze constau într-o senzație de iritație faringiană cu hipersecreția de mucus, sau o senzație de corp străin în momentul deglutiției. Ulterior survin *disfagia*, care se accentuează în timpul mesei prin sacul diverticular care se deschide, *gust rău*, *halena fetidă* și *regurgitația* de alimente și mucus, în special în poziția culcată. De obicei alimentele regurgitate au același gust și miros cu cele ingerate.

În faze avansate, diverticulul poate obstrua complet esofagul. Uneori punga este palpabilă putînd fi golită prin masaj.

Diagnosticul se stabilește prin examenul radiologic baritat. Uneori diverticulul poate fi suspectat, cînd pe o radiografie din poziția laterală spațiul retrotraheal este lărgit și în zona respectivă se observă o imagine hidroaerică. Dacă diverticulul se golește repede, evidențierea radiografică este posibilă numai în poziția culcat.

De cele mai multe ori, esofagoscopia nu este necesară nici pentru diagnostic și nici ca un procedeu preoperator.

Perforația spontană sau instrumentală constituie o complicație relativ frecventă și foarte gravă.

Tratamentul medical constă în evitarea alimentelor mai dure, pentru a nu pătrunde în diverticul, masticație atentă și ingestia de apă după mese, în încercarea de a spăla punga.

Tratamentul chirurgical constă fie în înlăturarea diverticulului, fie în secționarea mușchilor crocofaringieni, diminunîndu-se presiunea înregistrată în timpul fazei de deglutiție.

7.1.5.2. DIVERTICULII MEDIOESOFAGIENI (EPIBRONȘICI)

Aproape întotdeauna constituie leziuni asimptomatice fiind, de obicei, descoperiți întîmplător.

Se consideră că iau naștere prin aderarea ganglionilor limfatici de suprafața esofagului. Tuberculoza este considerată ca un factor etiologic important, însă nu întotdeauna s-a găsit țesut inflamator în jurul diverticulilor epibronșici. O fistulă traheoesofagiană congenitală, parțial închisă, ar putea produce o leziune asemănătoare.

De obicei diverticulul se dezvoltă din peretele esofagian anterior sau anterolateral drept, în plan transversal, orificiul fiind, de regulă, într-o poziție care permite golirea. În felul acesta simptomele datorite intrării și stagnării alimentelor, precum și disfagia sînt rare. Uneori inflamația pungii poate determina dureri retrosternale, sau chiar o hemoragie mică. Perforația și fistulizarea survin foarte rar.

Intervenția chirurgicală este indicată numai în tulburările severe și permanente.

Dacă coexistă esofagita, se recomandă un regim alimentar de „cruțare" și administrare de bismut subnitric și alcaline cu anestezice locale (oxetazaină).

7.1.5.3. DIVERTICULII EPIFRENICI (DE TRACȚIUNE-PULSIUNE)

Modul lor de producere nu este bine elucidat. Adesea sînt falși diverticuli, de pulsiune.

Deoarece bolul alimentar își încetinește viteza de progresiune în esofagul inferior, este nevoie de o presiune mai puternică tocmai deasupra diafragmului. Diverticulii epifrenici au fost descriși în stări care pot produce o încetinire a bolului alimentar (acalazie, hernie hiatală), sau contracții segmentare excesive (spasm esofagian difuz), dar aceste asocieri nu au fost întîlnite în majoritatea cazurilor. Nu a fost evidențiată nici o slăbire a musculaturii în zona respectivă.

Deși sînt mai rari și de obicei constituie o descoperire radiologică incidentală, diverticulii epifrenici produc simptome într-o proporție mai mare decît cei medioesofagieni (epibronșici). Disfagia, regurgitațiile și durerile retrosternale se întîlnesc mai frecvent. În unele cazuri se asociază contracții esofagiene localizate sau generalizate care pot să fie responsabile de simptomele atribuite diverticulului. Nu se știe dacă diverticulul determină anomalia motorie, sau dacă tulburarea de motilitate este primitivă, iar diverticulul survine ca rezultat al unui spasm localizat, cu distensie progresivă.

Tratamentul, atunci cînd este necesar, nu poate fi decît chirurgical.

7.1.5.4. DIVERTICULOZA ESOFAGIANĂ INTRAMURALĂ

Descrisă pentru prima dată de Schatzki în anul 1954, diverticuloza esofagiană intramurală se evidențiază radiologic sub forma unor pungi diverticulare intramurale multiple care dau imaginea de „șirag de perle".

Se consideră că este mai degrabă congenitală, decît consecința dilatării glandelor mucoase ale esofagului.

De obicei este asimptomatică și nu necesită tratament.

7.1.6. SINDROMUL MALLORY-WEISS

Sindromul Mallory-Weiss este caracterizat prin hematemeze importante și repetate precedate de eforturi de vomă și vărsături multiple fără sînge. Hemoragia se datorește rupturii (dilacerării) de cauză mecanică a mucoasei și a submucoasei, cu lezarea arteriolelor submucoasei, la nivelul joncțiunii esogastrice.

Este vorba de fisuri (rupturi, dilacerații) lineare paralele cu axul esofagului, cu o lărgime de 3—8 mm și o lungime de 1—3 cm, în cazuri excepționale chiar 4—5 cm sau mai mult, cuprinzînd mucoasa și submucoasa și depășind uneori *muscularis mucosae*.

Baze patogenice. În mod normal vărsătura se realizează prin închiderea pilorului, mișcări gastrice antiperistaltice, deschiderea joncțiunii gastroesofagiene şi contracţia diafragmului şi a musculaturii abdominale. Relaxarea cardiei reprezintă o condiţie esenţială pentru ca vărsătura să se efectueze normal. Dacă vărsăturile se repetă prea des, coordonarea mecanismelor de mai sus se tulbură şi cardia se închide. Proiectarea violentă a conţinutului gastric pe cardia închisă duce la o distensie parietală a părţilor superioare ale stomacului, care, dacă depăşeşte o anumită limită, determină ruptura mucoasei.

Pe lîngă creşterea brutală a presiunii intragastrice care constituie factorul declanşant, pot interveni şi factori favorizanţi:

— *deplasarea intratoracică a joncţiunii esogastrice*, care favorizează distensia, prin creşterea gradientului de presiune, datorită presiunii intratoracale scăzute. Această deplasare intratoracică poate fi:

a) permanentă în cazul herniei hiatale (care se însoţeşte de sindromul Mallory-Weiss în cca 16% din cazuri);

b) tranzitorie: coborîrea diafragmului în timpul vărsăturii duce la o deplasare intratoracică trecătoare a joncţiunii esogastrice.

— *fragilitatea crescută a mucoasei* — refluxul esofagian acţionează în acelaşi sens în hernia hiatală asociată;

— *etilismul*, întîlnit în 50% din cazuri.

Sindromul reprezintă 2—3% din hemoragiile digestive superioare şi 15—25% dintre hemoragiile a căror sursă de sîngerare nu este identificată. Se întîlneşte mai frecvent la bărbaţi între 30—60 de ani;

Baze clinice. Simptomatologia se caracterizează prin vărsături repetate fără sîngerare, urmate după un interval variabil de hematemeze.

Vărsăturile sînt produse, de obicei, prin abuz etilic, excese alimentare şi mai rar prin pancreatite, uremie, sarcini, psihonevroză sau parazitoze.

Există cazuri excepţionale în care hematemeza nu este precedată nici de vărsături şi nici de greaţă, ci de sughiţ, acces de tuse, criză de astm, criză comiţială, traumatism abdominal sau efort fizic violent.

Hematemeza survine la 1/2—3 ore după vărsături, uneori după cîteva zile. Rareori este unică, de obicei se repetă în orele şi zilele următoare, ducînd la anemii care periclitează viaţa.

Tranzitul baritat de obicei nu evidenţiază fisurile care sînt prea superficiale pentru a reţine bariul, în schimb are meritul de a elimina cauzele cele mai frecvente ale hemoragiilor digestive.

Endoscopia, efectuată în timpul sîngerării, constituie singurul examen care poate afirma sindromul Mallory-Weiss, în afara intervenţiei chirurgicale.

Tratament. Măsurile de reanimare, în special pentru compensarea spolierii sanguine, sînt uneori necesare.

Introducerea unei sonde gastrice este utilă pentru verificarea persistenţei hemoragiei. Hemostaza spontană survine în 25% din cazuri.

Dacă sîngerarea persistă, se indică tratamentul chirurgical, care va consta în sutura rupturii prin *surjet* sau puncte în *X*.

7.2. BOLILE STOMACULUI

Prof. dr. R. PĂUN

7.2.1. GASTRITELE ACUTE

Inflamaţia acută a stomacului, de obicei limitată la mucoasă, cu debut relativ brusc şi cu evoluţie scurtă, prezintă importanţă clinică numai cînd este suficient de severă pentru a produce simptome.

7.2.1.1. GASTRITA ACUTĂ EXOGENĂ

Baze etiologice. Gastrita acută exogenă survine cînd mucoasa gastrică vine în contact direct cu germeni şi toxinele lor (intoxicaţiile alimentare), sau cu diverse substanţe chimice (alcool, medicamente, condimente) în cantităţi excesive.

Germenii cel mai frecvent întîlniţi sînt: enterobacterii *(Salmonella enteritidis, Shigella, Escherichia, Proteus.)*, bacilul paratific B, *Streptococcus fecalis*, *Clostridium perfringens* şi toxina stafilococică. Adesea este vorba de infecţii virale.

Gastroscopia evidenţiază hiperemia mucoasei cu edem, mult mucus aderent, uneori peteşii, eroziuni şi exsudat purulent.

Examenul histologic al fragmentului de biopsie constată leziuni inflamatorii de gastrită interstiţială. Aspectul se normalizează în 2—5 zile.

Evoluţia este de 1—8 zile, în majoritatea cazurilor vindecarea survenind fără sechele. Episoadele repetate de gastrită acută se pot complica cu o gastrită cronică superficială, sau cu o colangită ascendentă.

Tratament. Pentru evacuarea stomacului, favorizăm vărsătura, prin ingestia de 1—2 pahare cu apă caldă. Rareori este necesară spălătura gastrică. Pentru enterita concomitentă, administrarea laxativelor nu are sens, dacă bolnavul are diaree.

Deseori repausul la pat 1—2 zile este binevenit şi pentru a menţine comprese calde pe abdomen.

În primele 24 de ore se interzice orice aliment. Se permit ceaiuri calde cu zahăr şi apă minerală după plăcere.

Cînd există o intoleranţă gastrică excesivă şi pierderi hidroelectrolitice mari, se vor administra lichide şi electroliţi prin perfuzii intravenoase.

În ziua a doua se permit supe-creme, supe de carne cu adaus de sare, în funcţie de cantităţile de lichid pierdute.

În ziua a treia: pîine prăjită cu unt, ouă moi, orez, gris, fulgi de cereale. În zilele următoare carne de pui, viţel, brînză de vaci, pireu de cartofi. Acest regim se va menţine cel puţin o săptămînă după dispariţia oricărui simptom pentru a evita, şi pe această cale, cronicizarea.

Dacă există o infecţie cu un germen bine definit, se vor administra antibiotice; în caz contrar, nu vom administra decît analgetice şi sedative parenteral, dacă există dureri mari (v. şi intoxicaţii).

7.2.1.2. GASTRITA ACUTĂ ENDOGENĂ INFECŢIOASĂ SAU HEMATOGENĂ

În cursul multor boli infecţioase (septicemie, scarlatină, pneumonie, difterie, gripă, variolă, febră galbenă) survin greaţă şi vărsături şi leziuni ale mucoasei gastrice.

Gastroscopic şi histologic se evidenţiază modificări de gastrită acută superficială. După unii sînt interesate toate structurile stomacului.

Tratamentul constă în ceaiuri călduţe, mese mici cu alimente fără celuloză, prăjeli sau condimente şi medicaţia etiologică a infecţiei respective.

În perioada de convalescenţă, existînd posibilitatea suprimării sau diminuării secreţiei gastrice, administrarea de acid clorhidric diluat este adesea utilă.

Gastrita acută supurativă (flegmonoasă) este produsă prin invazia peretelui gastric de către un germen piogen. Survine ca o complicaţie a unei bacteriemii secundare unui proces septic din organism (de exemplu osteomielită, difterie, endocardită lentă), sau prin pătrunderea directă printr-o leziune gastrică preexistentă (corp străin, cancer, ulcer).

De obicei agentul cauzal este streptococul hemolitic, dar se pot întîlni şi alţi germeni (stafilococ, pneumococ, Bacillus subtilis, Echerichia coli).

Debutul clinic sugerează un abdomen acut: epigastralgii puternice apărute brusc, greaţă, vărsături, frison, febră, prostraţie, sensibilitate epigastrică deosebită şi apărare musculară.

Apariţia acestei simptomatologii în cursul unei bacteriemii streptococice sau de altă etiologie, sau la un bolnav cu un focar septic, trebuie să trezească bănuiala gastritei flegmonoase. Nu totdeauna este uşoară diferenţierea de ulcer perforat, pancreatită acută sau colecistită acută.

Alături de utilizarea precoce a antibioticelor este indicată şi intervenţia chirurgicală. În cazul unui abces localizat poate fi suficientă drenarea lui.

Dacă procesul flegmonos este difuz se va efectua gastrectomia parţială sau totală.

7.2.1.3. GASTRITA ACUTĂ COROZIVĂ

Se datoreşte ingestiei accidentale sau inteţionate de acizi sau baze.

Baze etiologice şi patogenice. Substanţele mai frecvent întîlnite sînt acidul sulfuric, clorhidric, azotic, formic, oxalic, acetic, nitratul de argint, arsenicul, hidroxidul de Na şi K, fosforul şi iodul. Gastrita corozivă este produsă mai ales de acizii puternici, în timp ce alcalinele concentrate dau leziuni predominant bucale şi esofagiene.

Biclorura de mercur şi acidul carbonic au mai degrabă un efect fixativ decît coroziv asupra mucoasei gastrice.

Intensitatea leziunilor depinde de concentraţie, acţiunea corozivă, doză şi de timpul de stagnare a substanţei în stomac.

Se constată toate gradele de leziuni, de la hiperemia simplă, congestie şi edem, la eroziuni difuze, ulceraţie şi necroza mucoasei, pînă la perforaţie.

Baze clinice. Simptomele sînt generale (colaps cu tegumente reci, lipotimie, tahicardie, cianoză, sete intensă) şi locale (dureri puternice în gură şi faringe, arsuri puternice retrosternale şi epigastrice, dureri abdominale sub formă de crampe, eventual vărsături şi diaree). Deseori există hematemeză şi melenă.

Acidul azotic produce o colorare brună a mucoaselor bucofaringiene, în timp ce acidul oxalic dă o culoare albă.

Tratament. Soarta bolnavului depinde, adesea, de precocitate, energia şi judiciozitatea cu care se aplică primele îngrijiri.

Tratamentul gastritelor acute prin corozive acide. I. *Tratamentul de urgenţă.* 1. Diluarea acidului prin ingestia de apă, lapte, ouă bătute (cel puţin 12), apă de var. Nu se va pierde timpul căutînd antidotul chimic, deoarece întîrzierea de minute poate permite leziuni grave ale esofagului şi stomacului. Dacă bolnavul prezintă vărsături, se vor administra lichide în mod repetat. Pentru a-l face inofensiv ţesuturilor, acidul ingerat trebuie diluat de aproximativ 100 de ori.

2. Spălătura gastrică trebuie efectuată în primele 30 de minute de la ingerarea corozivului. Pericolul perforației în cursul spălăturilor gastrice este minim. Perforația va apărea numai dacă peretele gastric este atît de subțire încît oricum ar fi perforat. Pe de altă parte, rezultatele spălăturii imediate sînt atît de binefăcătoare încît aceasta nu va fi omisă decît dacă o apărare musculară intensă indică o perforație iminentă. Este nevoie de 2—4 litri de apă călduță, nefolosind mai mult de 250 ml pentru o spălătură. În apa călduță se va adăuga și un neutralizant al substanței respective (lapte, albuș de ou, apă de var). Tubul Levin se va menține pînă ce poate fi evaluată leziunea esofagiană.

3. Diminuarea durerii: morfină 0,5—1 ctg i.m. la fiecare 4 ore dacă este nevoie, sau alt analgezic injectabil.

Se va evita deprimarea sistemului nervos central.

4. Administrarea de demulceante, ca lapte, ouă bătute, ulei vegetal, la intervale de 1—2 ore.

II. *Antidotul substanțelor acide*: lapte de magneziu 100—200 ml.

III. *Măsuri generale.* 1. Combaterea șocului prin perfuzii intravenoase cu Dextran 5% în soluție salină sau, de preferat, albumină 5% cu Aramină 100 mg la 1 000 ml, sau perfuzie cu Norartrinal.

2. Dacă simptomele sînt severe și este suspectată perforarea stomacului sau a esofagului, nu se dă nimic peroral și se aspiră continuu. Intervenția chirurgicală este mai periculoasă în stadiul acut.

3. Se va menține starea de nutriție administrîndu-se zilnic 400 g glucide intravenos.

4. Corticoterapie, de exemplu cu Prednison 1 mg/kg/zi, pentru a reduce formarea stricturii esofagiene sau, în cazul inhalării toxicului, pentru a reduce progresiunea distrugerii fibrochistice și hialine a plămînilor.

Tratamentul gastritelor acute prin corozive alcaline. Alcalinele se combină cu proteinele pentru a forma proteinați și cu grăsimile pentru a forma săpunuri, producînd, astfel, la locul de contact cu țesuturile, zone necrotice penetrante. Solubilitatea acestor produși permite penetrarea în continuare chiar cîteva zile.

I. *Tratamentul de urgență.* 1. Diluarea imediată prin ingestie de apă sau lapte, favorizînd, astfel vărsătura. Este nevoie de cel puțin 2 litri de lichid, dacă s-au ingerat 30 ml de leșie. Dacă există, se vor prefera sucurile de fructe sau oțetul diluat.

2. Spălătura gastrică se poate efectua în prima oră de la ingerarea substanței, cu tubul Levin. Este nevoie de 2—4 l apă sau oțet diluat, utilizînd 250 ml odată cu îndepărtarea lichidului de fiecare dată.

II. *Antidot*: cel puțin 2 litri suc de fructe sau oțet diluat pentru fiecare 30 ml de alcalin ingerat.

În cazul ingerării de fosfați, se administrează calciu gluconic i.v. 5 ml din soluția 10% pentru a restabili nivelul normal al calciului (fosfații formează complexe cu calciul, reducînd calciul seric ionizat).

III. *Măsurile generale* sînt identice cu cele în cazul corozivelor acide (v. și intoxicații).

7.2.2. GASTRITA CRONICĂ

Inflamația cronică, de intensități diferite, a mucoasei gastrice, nu întotdeauna însoțită de simptome, constituie un grup foarte controversat de tulburări eterogene, cu expresie în primul rînd anatomopatologică și apoi clinică.

Din lipsa unor metode mai adecvate, diagnosticul și clasificarea sînt bazate în special pe date morfologice obținute prin biopsie de mucoasă. Luînd în considerare modificările histologice, gastrita cronică se întîlnește foarte des, fiind găsită la peste 50% din populația adultă, frecvența ei crescînd cu vîrsta.

Semnificația gastritei cronice constă, aproape întotdeauna, în complicațiile ei: hemoragie, neoplazie și tulburări de digestie și nutriție (lipsa acidului clorhidric, a pepsinei, a factorului intrinsec).

Gastrita cronică este clasificată după modificările inflamatorii și atrofice:

1. *Gastrita cronică superficială*: infiltrația limfoplasmocitară și eventual cu eozinofile a porțiunii superficiale a *laminei propria*, cu menținerea intactă a glandelor corpului gastric. Epiteliul superficial poate prezenta neregularități ale celulelor cilindrice: dimensiuni diferite, modificări ale nucleului. Unele celule au semne de necroză, iar altele de regenerare. Modificările pot fi difuze sau parcelare.

Gastroscopic apar trei semne caracteristice:

a) congestie parcelară, sau congestia porțiunii superioare a pliurilor mucoasei;

b) edem;

c) exsudație cu mucus aderent; uneori secreția este purulentă; deseori se observă hemoragii mucoase și mici eroziuni.

Secreția gastrică în această formă este normală sau crescută; mai rar este scăzută.

2. *Gastrita cronică atrofică*: infiltrația limfoplasmocitară este mai extinsă, cuprinzînd *lamina propria* în întregime, alături de grade variate de atrofie glandulară. Grosimea mucoasei este mai redusă (0,47 mm).

Gastroscopic se observă zone de mucoasă subțire de culoare cenușie, fie delimitate net, fie amestecîndu-se cu mucoasa normală înconjurătoare.

În cazurile severe, întreaga mucoasă este subțiată și de culoare gri, vascularizația proeminînd din submucoasă. Secreția gastrică este mult redusă, mai ales cea acidă, secreția pepsinică persistînd mai îndelungat.

3. *Atrofia gastrică*: atrofie glandulară severă, cu dispariția ireversibilă a glandelor; reacția inflamatorie este minimă, sau lipsește. Metaplazia intestinală constituie adesea o caracteristică principală.

Gastroscopic, întreaga mucoasă este de culoare alb-gri, iar în cazurile extreme devine închisă, maronie.

Secretor: anaciditate.

Baze etiologice. Etiologia modificărilor histologice este necunoscută. Au fost incriminați:

a) *factori endogeni*: vîrsta, masticația insuficientă, staza intragastrică, refluxul de suc duodenal, tulburări endocrine (hipotiroidie, hiposuprarenalism, hipertiroidie), tulburări circulatorii (leziuni vasculare degenerative, staza portală), infecții bucofaringiene și pulmonare cronice, intoxicații endogene (uremie, hiperuricemie, acidoză), avitaminoze, influențe nervoase, procese alergice și factori genetici;

b) *factori exogeni*: alimentaţia neigienică (mese neregulate, tahifagie, condimente tari, alimente prea fierbinţi), etilismul cronic, tutunul, consumul îndelungat de medicamente (salicilaţi, butazolidina, ioduri, laxative şi purgative, săruri de aur, bismut, sulfamide, PAS) şi iradierea. Uneori lipsa de alimentaţie perorală poate produce o gastrită erozivă.

În ultimul timp se insistă mai ales asupra acţiunii directe a alcoolului asupra mucoasei gastrice.

Semnificaţia acestor factori nu este elucidată.

Se acceptă şi rolul factorului genetic, unele gene ducînd la o susceptibilitate pentru un anumit tip de leziuni ale mucoasei.

Studiile epidemiologice au găsit gastrita cronică mai frecvent la persoanele cu venituri mici, cu alimentaţie carenţată, cu studii şi calificare profesională reduse, constatîndu-se o considerabilă asemănare între epidemiologia gastritei cronice şi aceea a cancerului gastric.

Baze patogenice. Patogenia gastritelor cronice nu este unitară. Leziunile au un caracter lent progresiv. Se poate ca atrofia gastrică să fie rezultatul final al progresiunii gastritei atrofice şi originea ei să fie inflamatorie., sau este posibil ca ea să fie o entitate cu totul diferită, cu patogenie diferită, poate un proces atrofic primitiv, fără elemente inflamatorii în nici o etapă.

Cel puţin pentru unele forme se poate accepta participarea unor mecanisme imunologice (mucoasa gastrică este infiltrată cu limfocite şi plasmocite — elemente imunocompetente, prezenţa anticorpilor circulanţi faţă de fracţiunile microsomiale ale celulelor parietale, uneori un complement seric anormal de scăzut), deşi s-ar putea ca prezenţa autoanticorpilor să fie, mai degrabă, consecinţa decît cauza afecţiunii.

Baze clinice. Corelarea simptomelor cu modificările mucoasei gastrice este dificilă. Adesea simptomatologia este intermitentă cu toate că aspectele histologice rămîn neschimbate.

Tabloul cel mai des întîlnit cuprinde *epigastralgii* cu istoric lung, distensie sau *disconfort epigastric*, survenind de obicei imediat postprandial, uneori tardiv, sau chiar noaptea, fără nici o sistematizare. Uneori simptomul principal este senzaţia de *arsură epigastrică* provocată de anumite alimente (nu întotdeauna aceleaşi), precum şi de alcool, condimente, dulciuri sau acrituri. Deseori simptomatologia se ameliorează după alcaline. În stadiile mai avansate bolnavul poate acuza greaţă, anorexie, eritroză facială postprandială, astenie accentuată, pierdere ponderală; ocazional hematemeză sau melenă. De obicei suferinţa devine manifestă la vîrsta la care debutează şi ulcerul gastric (peste 40 de ani).

Examenul clinic poate evidenţia o sensibilitate epigastrică la presiune, paloare, limbă atrofică, unghii friabile, ragade ale comisurilor bucale şi alte semne de avitaminoză. Se citează uneori pierderea sensibilităţii vibratorii.

Diagnosticul se stabileşte excluzînd celelalte afecţiuni (esogastrice, intestinale, hepatobiliare, pancreatice, boli psihice) şi sprijinindu-se şi pe aspectul morfologic furnizat de biopsia gastrică şi gastroscopie.

Pentru diagnosticul gastritei atrofice se folosesc şi testele funcţionale de secreţie gastrică.

De obicei boala rămîne staţionară. Uneori starea bolnavului se ameliorează în urma tratamentului, cu toate că aspectele morfologice nu se modifică.

Uneori survin hemoragii, alteori anemii (hipo- , hipercrome).

Majoritatea autorilor admit că gastrita cronică atrofică predispune la anemie pernicioasă și la cancer gastric (transformarea canceroasă pornind din resturile glandulare după unii și din metaplazia intestinală, după alții), sau că aceste afecțiuni sînt produse de același sau aceiași agenți.

Tratament. Tratamentul igienodietetic constituie mijlocul terapeutic cel mai eficace și unanim acceptat. Se va încerca eliminarea unor factori cauzali posibili, recomandîndu-se mese mai mici, la ore regulate, eventual mai frecvente, corectarea danturii pentru a face posibilă o masticație bună; excluderea alcoolului, a tutunului, a condimentelor tari, a alimentelor bogate în celuloză și țesut conjunctiv, a alimentelor fierbinți și a celor alergenice.

Se permit: ceaiuri de plante, ceai cu lapte, supe de legume, supe de carne, lapte (dacă nu există intoleranță), smîntînă, frișcă, ulei, unt proaspăt, fulgi de cereale, paste făinoase, sucuri de legume și fructe, ouă moi, carne slabă (fiartă sau la grătar), brînză de vaci, legume fierte, compoturi, prăjituri de casă.

Repausul la pat după mese, eventual cu o compresă caldă pe epigastru, dă rezultate bune.

Se vor exclude medicamentele cu efect nociv asupra mucoasei (aspirină, butazolidină, miofilină, laxative iritante).

Tratamentul etiologic nu există. Se vor înlătura focarele de infecție bucofaringiene, iar în prezența unor modificări inflamatorii severe este indicată utilizarea antibioticelor.

Tratamentul patogenic. În formele preatrofice și atrofice, corticoizii (Prednison în doză inițială 40—60 mg/zi) în asociere cu anabolizante pot avea un efect favorabil asupra morfologiei și a funcției mucoasei. Ameliorarea obținută este maximă la bolnavii cu anticorpi circulanți împotriva celulelor parietale. La aceștia se pot utiliza și imunosupresoarele.

În unele cazuri de diaree asociată cu aclorhidrie la alcoolici cronici, 1—2 lingurițe de acid clorhidric diluat administrat într-un pahar de suc de fructe și luat cu un pai în timpul mesei, oferă o ameliorare simptomatică.

În gastritele vechi cu nivelul seric scăzut, sau cu absorbția alterată a vitaminei B_{12}, există indicația terapiei de substituție cu această vitamină.

Tratamentul simptomatic. Durerile se calmează cu anestezice locale ale mucoasei (oxetazaină, benzocaină, procaină) sau cu alcaline, chiar în prezența hipo- sau aclorhidriei. De exemplu: oxetazaină 10 mg cu o linguriță de hidroxid de aluminiu coloidal de 3—4 ori pe zi. Sărurile de bismut se bucură încă de aprecieri. Unii autori obțin ameliorarea durerilor cu codeină fosf., 2—3 ctg × 3/zi. Anticolinergicele au o valoare îndoielnică.

Acțiunea antihistaminicelor este proporțională cu efectele lor sedative.

Greața și vărsăturile se calmează prin medicamente cu acțiune centrală (Emetiral, Primperan, Reglan, Torecan) și prin substanțe cu acțiune locală (de exemplu poțiunea Rivieri).

Tranchilizantele (Meprobamat, Napoton, Diazepam) și sedativele pot fi utilizate cu succes.

În prezența anemiei hipocrome este indicat tratamentul cu fier, care de multe ori ameliorează și funcția secretorie gastrică și starea generală.

Uneori insulina, în doze pînă la 10 u.s.c., stimulează apetitul și favorizează ameliorarea stării generale.

Tratamentul chirurgical are indicații restrînse:

— gastritele severe hemoragice şi ulceroase antrale, în special dacă sînt asociate cu ulcerul duodenal;

— unele forme de gastrite hipertrofice cu pliuri gigante cu pierdere masivă de proteine prin sucul gastric:

— gastritele cu unele elemente sugestive pentru o stare preneoplazică (gastrită polipoasă şi pseudopolipoasă).

În aceste cazuri se practică rezecţia sau chiar gastrectomia totală.

Fizio- şi hidroterapia. Apele minerale de la Borsec, Covasna, Slănicul Moldovei (izvoarele 13, 6, 8, 12), Olăneşti (izvoarele 3, 18, 20), Zizin, Sîngeorz, (Hebe) dau rezultate bune.

În rarele cazuri cu hiperclorhidrie se recomandă apele de la Malnaş (izvorul Maria), Bodoc (izvorul Matild) şi izvoarele 1, 1 bis şi 3 de la Slănicul Moldovei.

Masajul peretelui abdominal în regiunea epigastrică ar influenţa tonusul gastric. Alături de compresele calde, se utilizează cu efecte bune gastrofaradizarea cu electrozi cutanaţi, diatermia cu unde scurte (contraindicată în hemoragii) şi duşurile scoţiene cu efect stimulant.

În ptozele accentuate se poate recomanda purtarea unei centuri abdominale.

Dacă există modificări histologice severe sau o insuficienţă secretorie totală, bolnavii trebuie urmăriţi clinic, biologic, gastroscopic şi biopsic, existînd posibilitatea instalării anemiei hipocrome sau megaloblastice sau a unui neoplasm gastric.

7.2.3. ULCERUL GASTRIC ŞI DUODENAL

Tratamentul corect al unui ulcer implică o analiză prealabilă a caracterelor sale nozologice, a etiologiei, patogeniei şi simptomatologiei sale şi un diagnostic morfologic şi funcţional exact.

Din punct de vedere nozologic, ulcerul nu este o unitate, ci se poate prezenta sub trei forme deosebite:

1. *Boala ulceroasă* propriu-zisă constituie prin frecvenţa sa mare (circa 10% din populaţie prezintă în timpul vieţii un ulcer) una din problemele importante ale sănătăţii publice. Principalele ei caractere sînt:

— evoluţie cronică ciclică cu tendinţă la recidive ce apar la perioade variabile, uneori cu periodicitate sezonieră, leziunea ulceroasă avînd adeseori acelaşi sediu;

— localizarea predominant duodenală (de patru ori mai frecventă decît cea gastrică);

— incidenţă mult mai crescută la bărbaţi decît la femei (4:1);

— existenţa uneori a unei componente constituţionale şi a unei frecvenţe familiare crescute;

— modificări ale secreţiei gastrice, în sensul unei creşteri relative (concentraţia maximală) şi absolute (volumul secretat) a HCl şi a unei distribuţii perturbate a secreţiei în cursul ciclului nictemeral (hiperclorhidrosecreţie nocturnă);

2. *Ulcerul gastric*, leziune locală cu diverse etiologii: boală ulceroasă, hepatopatii cronice (ulcer hepatogen), arterioscleroză, are următoarele caractere:

— apare adesea la persoane mai în vîrstă;

— simptomatologie mai ștearsă;
— tendință redusă la vindecare spontană;
— posibilitate de malignizare.

3. *Ulcerul secundar*, cu următoarele caractere:

— dependență de cauză bine definită: arsuri întinse, procese cranio-cerebrale, traumatisme, medicamente (corticoizi, fenilbutazonă, indocid, aspirină, reserpină) (ulcere iatrogene), tumori ale unor glande endocrine: sindromul Zollinger-Ellison, adenoame paratiroidiene, poliadenoame endocrine;

— sînt deseori multiple, superficiale (exulcerații), sau profunde (ulcere) și au o distribuție nesistematizată pe traiectul digestiv.

Baze etiologice. Stadiul actual al cunoștințelor noastre nu ne permite să afirmăm că etiologia ulcerului este complet cunoscută, ci doar că pe baza a numeroase observații clinice și experimentale s-au identificat o serie de factori care intervin în etiologia și patogenia sa. Factorii etiologici sînt numeroși, intervin prin alterarea unuia sau ambelor elemente amintite mai sus și pot fi împărțiți în factori generali și locali.

Principalii factori etiologici ai ulcerului gastric și duodenal

Factori generali	Factori locali
Componentă constituțională genetică	Factori vasculari
Stress	Incompetență pilorică cu reflux bilios doudeno-gastric
Factori endocrini	Gastrita
Alimentația	
Tutunul, alcoolul	
Medicamentele	

Factorii generali. a) *Existența unei componente constituționale genetice* este susținută de prevalența de trei ori mai mare a ulcerului la membrii de familie ai unui ulceros decît în populația generală (Doll și Kellock) și de frecvența semnificativ crescută a ulcerului la persoanele ce aparțin grupei sanguine 0, Mc. Connell a constata to frecvență de 2,4 ori mai mare ai ulcerului duodenal, a ulcerului gastric juxtapiloric și a ulcerului gastric asociat cu ulcer duodenal la persoanele cu grupul sanguin 0 și la acelea a căror antigene de grup sanguin A, B și H nu sînt secretate în salivă; această observație bazată pe două proprietăți cu determinantă genetică dominantă, vin în sprijinul celor care susțin o componentă ereditară cu determinare genetică în producerea unor ulcere gastrice și duodenale.

b) *Stressul* atît de frecvent în epoca noastră, în care ritmul trepidant de viață și responsabilități sporite ale omului în procesul muncii generează adesea stări de tensiune nervoasă, anxietate, oboseală, situații conflictuale familiare și profesionale este unul din cei mai importanți factori etiologici, care fără să fie cauza primară a ulcerului, contribuie la apariția sa, la exacerbarea simptomelor sale, la precipitarea unora din complicații și poate determina cronicizarea unui ulcer acut provocat de alți factori. Tulburările psihosomatice provoacă dereglări ale relațiilor coordonate nervos central dintre circulația sanguină a mucoasei și secreția gastrică.

c) *Factorii endocrini* au fost incriminați în unele forme de ulcer: sindromul Zollinger — Ellison (tumoare benignă sau malignă a celulelor neinsulinosecretoare din insulele Langerhans, cu ulcere gastrice și duodenale însoțite de hiperclorhidrosecreție și refractare la terapiile antiulceroase obișnuite), adenoamele paratiroidiene sau hipofizare sau poliadenoamele endocrine, în care frecvența unui ulcer gastric sau duodenal este semnificativ crescută, tratamentul cu corticosteroizi care agravează evoluția unor ulcere preexistente sau poate provoca ulcere gastrice și duodenale.

d) *Factorii alimentari* incriminați în apariția ulcerului sînt reprezentați de consumul crescut de cereale decorticate (orez), de condimente, de masticația incompletă (prin grabă sau dantură deficientă) și în special de orarul neregulat al meselor.

e) *Fumatul* și consumul de *băuturi alcoolice concentrate* participă la producerea ulcerului, primul fiind considerat aproape unanim ca un factor etiologic cert. Cercetări recente au arătat că nicotina are un efect ulcerigen: consumul de 100 µg/oră (corespunzător la 4 țigări) produce o scădere importantă a bicarbonatului și volumului de suc pancreatic și prin aceasta reducerea efectului său neutralizator al acidului în duoden (Konturek).

f) Unele *medicamente* cum sînt: derivații cortizonici, fenilbutazonul și produsele înrudite (Tomanol, Irgapyrin) aspirina, indocidul, rezerpina pot provoca apariția unui ulcer acut, favoriza instalarea unei recidive în cursul bolii ulceroase, sau agrava evoluția unui ulcer prin producerea de complicații (hemoragii, perforații).

Factorii locali. a) *Reducerea vascularizației mucoasei* datorită mai ales arteriosclerozei, îi reduce troficitatea și o face mai puțin rezistentă la acțiunea clorhidropeptică a sucului gastric.

b) Existența unei *incompetențe pilorice, cu reflux biliar* în stomac consecutiv, la bolnavii cu ulcer gastric a fost demonstrată de o serie de cercetări recente (James și Pickering, Rhodes, Delarey, Capper, Fisher și Cohen). Incompetența de închidere a pilorului permite în cursul sistolei duodenale un reflux de conținut duodenal biliar în stomac, care repetat prelungit provoacă o expansiune a mucoasei antrale în sens proximal (expansiune piloro-cardială) și o gastrită antrală, condiție favorabilă pentru constituirea unui ulcer. Pe de altă parte bila prin unele din componentele sale (săruri biliare, fosfolipaza A și lizolecitina) lezează bariera reprezentată de mucoasă, care la subiectul normal împiedică trecerea ionilor de H din sucul gastric acid în celulele mucoasei, protejînd-o astfel de o autodigestie peptică. Bariera mucoasă alterată de compușii biliari devine permeabilă și permite difuzia în celulele mucoasei a ionilor de H acizi, care declanșează o eliberare de histamină și gastrină ce provoacă o secreție sporită de HCl și pepsină.

c) *Gastrita*, al cărei rol ulcerogen a fost descris cu mult timp înainte de Konjetzny, este recunoscută astăzi ca un factor etiologic al ulcerului gastric (Gear și Truelove, Stadelmann, Denning). Ulcerul gastric cronic nu se constituie aproape niciodată într-o mucoasă normală, ci pe fondul unei gastrite, spre deosebire de ulcerele acute, de obicei multiple, care se produc în majoritatea cazurilor pe o mucoasă gastrică normală. În cele mai multe cazuri analiza anamestică amănunțită permite recunoașterea participării la geneza ulcerului a mai multor factori etiologici care acționează în asocieri variate, ca număr și intensitate, de la bolnav la bolnav. Această analiză servește la conturarea profilului etiologic al bolnavului cu ulcer, deosebit de util pentru individualizarea tratamentului.

Baze patogenice. Indiferent de participarea în măsură mai mare sau mai redusă a principalilor factori etiologici amintiți în producerea ulcerului, acesta rezultă în ultimă instanță din digestia clorhidropeptică a mucoasei, prezența acidului clorhidric reprezentînd deci o condiție indispensabilă.

În patogeneza ulcerului participă două elemente distincte care își contrabalansează acțiunile. Acestea sînt: variațiile calitative și cantitative ale sucului gastric și rezistența mucoasei la acțiunea peptică a [illegible]. Creșterea secreției clorhidropeptice sub influența a diverși factori etiologici, scăderea rezistenței mucoasei gastrice produsă de alți factori și cu atît mai mult intervenția uneori comună a acestor două elemente, conduc la apariția ulcerului.

Hiperclorhidrosecreția. Reglarea secreției gastrice este realizată printr-un mecanism complex neuro-humoral. Orice tulburare a uneia din componentele acestui mecanism are ca urmare o dereglare a secreției clorhidrice; creșterea în exces a acesteia stimulează activitatea peptică, care are ca efect adesea producerea unui ulcer. Principalele ulcere care apar în condiții de hiperclorhidrosecreție sînt:

a) *Ulcerul de stress* (are mai multe forme):
- — ulcerul experimental produs prin extras de hipofiză anterioară;
- — ulcerul cortizonic;
- — ulcerul sau ulcerele apărute în cursul arsurilor întinse;
- — ulcerul sau ulcerele apărute în cursul afecțiunilor cranio-cerebrale (tumori, traumatisme, intervenții chirurgicale);
- — ulcerul ce apare uneori în cursul infarctului miocardic și are tendință mare la sîngerare (impune abținerea sau întreruperea tratamentului cu anticoagulante).

b) *Ulcerele secundare unor tumori endocrine*: — sindromul Zollinger-Ellison ce apare la bolnavii cu o tumoare neinsulinosecretantă a celulelor α din insulele Langerhans (uneori malignă) și care eliberează în sînge o substanță similară cu gastrina. El este constituit de unul sau mai multe ulcere, adesea cu localizări atipice, recidivante și refractare la tratament, însoțite uneori de diarei neinfluențabile terapeutic și de o importantă hiperclorhidrosecreție (peste 1500 ml/12 ore și secreție bazală ce depășește 15 mEq HCl/oră); — ulcerul secundar unui adenom paratiroidian; — ulcerul secundar adenoamelor endocrine multiple (paratiroidă, pancreas, hipofiză și mai rar suprarenale și tiroidă).

Toate aceste ulcere se însoțesc adesea de complicații, sînt refractare la terapeuticele medicale, singurul tratament fiind reprezentat de gastrectomia totală.

Scăderea rezistenței mucoasei gastrice, care reprezintă o barieră protectoare împotriva acidității gastrice, constituie mecanismul principal de producere al unor ulcere gastrice. Efectul protector este realizat de mucusul gastric care acoperă întreaga suprafață a mucoasei și de epiteliul cilindric de suprafață, mucoformator care posedă o mare capacitate de regenerare.

Acțiunea protectoare a mucusului gastric, realizată mai mult pe cale fizico-chimică, se datorește componentelor acestuia și în special glicoproteinelor, din care o importanță deosebită o are acidul neuraminic și hexosaminele. Modificări ale acestor componente reduc capacitatea protectoare a mucusului și facilitează digestia peptică a mucoasei, iar unele medicamente folosite în tratamentul ulcerului gastric, cum este carbenoxolonul, corectează tulburările din compoziția mucusului.

Dintre ulcerele produse prin scăderea acțiunii protectoare antipeptice sînt de menționat:

[illegible] *[illegible]mentoase*: primul loc îl ocupă ulcerul cortizonic, în produ[illegible]ă nu numai o stimulare a secreției de HCl și pepsină, ci o [illegible] de mucus și o reducere a acidului neuraminic. În ulcerele p[illegible]ină, fenilbutazon și indometacin se constată aceleași modifi[illegible]ului gastric;

— *u[illegible]n*, observat uneori în cursul cirozelor hepatice, se datorește în ma[illegible]ei scăderi a producerii de mucus și a acidului neuraminic care apare [illegible]ent în cursul acestor boli. Așa se explică frecvența mai mare a ulcerelor [illegible]oragiilor digestive la bolnavii cu ciroză tratați cu corticoizi care ei înșiși n[illegible] mucusul gastric, decît în cursul altor boli tratate cu corticoizi;

— *în unele boli pulmonare* (emfizem), sau după pneumectomii apariția unui ulcer este de circa [illegible] ori mai frecventă decît în populația generală. Ea s-ar datora și hipoxiei dar și unei scăderi a acțiunii protectoare antipeptice; în acest sens s-a subliniat importanța posibilă a unui deficit de alfa—1—antitripsină.

Baze clinice. Simptomele ulcerului sînt de obicei mai bine conturate în localizarea duodenală decît în cea gastrică. Uneori ele pot fi neclare, atipice sau chiar absente. Durerea este uneori vie cu caracter de crampă, de constricție, transfixiantă, alteori de arsură și are sediu epigastric, uneori și retrosternal sau sub arcul costal. Apare de obicei tardiv după mese, pe stomacul gol și este calmată de ingestia de alimente (lapte), medicamente, sau după o vărsătură. În perioada de activitate durerea este ușor provocată de ingestia de supe de carne, alimente acre, condimente, dulciuri concentrate, băuturi alcoolice, cafea, stări de tensiune nervoasă; emoțiile negative, enervările provoacă sau exagerează adesea durerile.

Apariția în timpul nopții, între orele 22—2 dim. a durerii este întîlnită mai mult în ulcerul duodenal cu hiperclorhidrosecreție nocturnă. În unele cazuri predomină un sindrom de hiperaciditate cu arsuri epigastrice, pirozis, regurgitații și chiar vărsături acide. Uneori acestea coexistă sau alternează cu durerea sub formă de crampă sau de constricție, ambele fiind însă modificate în aceeași măsură de ingestia de alimente sau de medicamente.

În ulcerul penetrant durerea profundă se atenuează în decubit dorsal cu membrele inferioare flectate pe abdomen și poate fi localizată uneori predominant în regiunea lombară, sugerînd diagnostice eronate (lumbago, litiază renală). Uneori o stare de constipație poate însoți sindromul ulceros.

Din semnele obiective este de reținut durerea la presiunea profundă în regiunea epigastrică (ulcer gastric) sau la dreapta și deasupra ombilicului (ulcer duodenal), prezentă în 80% din cazuri. În cazurile tipice, diagnosticul este în general posibil numai cu ajutorul examenului clinic. Cînd tabloul clinic este mai șters sau atipic, situație mai frecvent întîlnită în ulcerul gastric, examenul radiologic permite de obicei precizarea diagnosticului punînd în evidență semnul caracteristic nișa (prezentă în 50—70% din cazuri), sau unele semne indirecte: hipersecreție, spasm piloric, hiperperistaltism, pasaj accelerat prin bulb. Examenul endoscopic (gastro-duodenoscopic) este în unele cazuri singurul care permite diagnosticul corect, mai ales dacă se are în vedere că circa 8—10% din ulcerele gastrice cu aparență radiologică benignă au la bază un cancer. Examenul chimismului gastric cu metode care determină nu numai concentrația de ioni de H ci și secreția bazală, producția de HCl în mEq/oră și secreția maximală, permit obținerea unor informații utile și pentru diagnostic și pentru conducerea tratamentului.

Complicatii. Hemoragia este întîlnită într-o proporție de 15—25% din ulcere și rezultă din eroziunea unei artere, a unei vene sau din sîngerarea țesutului de granulație reparator. Este mai frecventă după ingestia unor medicamente (aspirină, antinevralgice ce conțin aspirină, corticoizi, fenilbutazon, hiposerpil). Debutul brusc cu hematemeză sau melenă este frecvent precedat de oboseală, amețeli, sete, transpirații reci. Hemoragiile masive provin mai frecvent din erodarea unor artere situate în raport cu peretele posterior al bulbului duodenal și pot provoca o stare de șoc. Examenele hematologice (Hb, hematocrit) nu exprimă exact în primele ore pierderea de sînge și pot da o impresie greșită despre abundența ei. Mai utile sînt urmărirea pulsului și a tensiunii arteriale.

Perforația are o frecvență de 2—5 % și poate fi acută, subacută sau cronică. Forma acută, cea mai frecventă, are un debut brusc și evoluează în două etape: prima cu durere violentă, persistentă, agravată de orice mișcare și contractură musculară localizată, urmată după cîteva ore de o perioadă scurtă de remisiune, după care se instalează peritonita cu semnele ei : contractură abdominală generalizată, vărsături, febră, dispariția zgomotelor intestinale, tahicardie. Matitatea prehepatică este înlocuită de sonoritate, semn clinic al cărui expresie radiologică (prezența unei luminozități gazoase subdiafragmatice în formă de semilună), este importantă pentru diagnostic.

Penetrația reprezintă o complicație a ulcerelor situate de obicei pe peretele posterior al duodenului, care pătrund în pancreas sau în țesuturile învecinate; ea constituie una din cauzele cele mai frecvente ale rezistenței la tratament a unor ulcere. Penetrația unui ulcer gastric se poate produce și în ficat sau micul epiploon. Durerile își schimbă caracterul, iradiază în spate, devin mai continui și nu mai sînt influențate decît insuficient, sau deloc de ingestia de alimente și de medicamente.

Rezistența la tratament trebuie considerată cu multă atenție deoarece în numeroase cazuri nu este reală ci corespunde unui tratament incomplet sau unei lipse de cooperare între pacient și medic. Ea poate fi reținută numai pentru cazurile care nu sînt ameliorate cu un tratament medical corect condus și urmat de bolnav.

Stenoza pilorică, complicație a ulcerelor pilorice sau juxtapilorice, se poate produce prin edem și contractură spastică, în care caz este reversibilă, sau printr-o obstrucție cicatriceală, ireversibilă prin tratament medical. Semnul clinic principal este vărsătura care se repetă, la început cu eliminare de cantități variabile de suc gastric acid, apoi cu eliminarea de alimente, uneori ingerate cu 1—2 zile înainte. Vărsăturile repetate au ca urmare slăbirea bolnavului și dezechilibrare hidro-electrolitică.

Baze farmacologice. Paleta terapeutică extrem de bogată de care dispunem în tratamentul ulcerului se întinde de la medicația simptomatică, repausul la pat, regimul alimentar, înlăturarea tutunului și alcoolului, pînă la mijloacele psihoterapeutice și la intervențiile chirurgicale. Numărul și varietatea mare de medicamente propuse pentru tratamentul ulcerului constituie cea mai bună dovadă că nu există încă un medicament cu eficacitate certă pentru vindecarea bolii. Numeroase sînt însă medicamentele care intervenind asupra mecanismelor patogenice sau influențînd simptomele bolii creează condiții favorabile cicatrizării ulcerului şi permit bolnavului să suporte mai uşor perioada dureroasă.

Antacidele ocupă primul loc în medicaţia simptomatică, folosirea lor întemeindu-se pe ipoteza logică a neutralizării acidului gastric şi a suprimării activităţii pepsinei. De fapt, nu este necesară o neutralizare completă a acidităţii gastrice, ci numai o ridicare a pH-ului la 4—5, valori la care activitatea pepsinei este suprimată şi durerea ulceroasă este scăzută sau încetează. Durata de acţiune a antacidelor fiind scurtă (în jur de o oră), este adesea necesar ca administrarea lor să fie repetată mai des pentru a menţine pH-ul la valorile menţionate. În perioadele active dureroase ale bolii se poate da 1 g pe oră, doză care în cazurile mai uşoare poate fi luată la 2—4 ore. Dozele mari sînt în general contraindicate şi adesea se preferă o combinaţie de antiacide. Instilaţia continuă pe sondă picătură cu picătură, recomandată mai ales pentru a neutraliza hiperclorhidrosecreţia nocturnă, nu a crescut frecvenţa de vindecare a ulcerelor. În perioada activă a bolii, antacidele trebuie luate cu regularitate; folosirea lor neregulată sau la nevoie nu este eficace. Acţiunea antacidelor depinde de mai mulţi factori: de starea de golire a stomacului, de forma de administrare (soluţiile sau suspensiile fine reacţionează mai repede decît tabletele sau pulberile cu granule mari). Antacidele diferă între ele nu numai în ce priveşte cantitatea de acid pe care-l pot neutraliza ci şi în rapiditatea cu care acţionează. Ele pot fi împărţite schematic, în două grupe: *antacide sigure şi potente* (Classen). Expresia sigur se referă la acţiune, care este caracterizată printr-o tamponare optimală, fără risc de stimulare secundară a secreţiei acide (Rebound phenomen) şi la efectele secundare care sînt reduse faţă de cele ale antacidelor „potente". Acestea din urmă reacţionează rapid, au o capacitate de tamponare mare, dar au acţiune relativ scurtă şi declanşează secundar o hipersecreţie acidă. Cel mai bine cunoscut este *bicarbonatul de sodiu*, folosit adesea de bolnavi datorită acţiunii sale rapide de uşurare a suferinţei. Fiind solubil, el se resoarbe şi poate provoca cu timpul o alcaloză, la care sînt predispuşi în special bolnavii cu boli renale, tulburări electrolitice, stenoză pilorică, hipertensiune arterială. Folosirea sa prelungită asociată cu un regim bogat în lapte produce sindromul lapte-alcaline descris de Burnett, caracterizat prin anorexie, greaţă, vărsături, crampe musculare, colici nefretice, tulburări psihice. Din aceste motive prescrierea bicarbonatului de sodiu, mai ales ca antacid unic, nu mai este indicată, iar bolnavii trebuie informaţi de efectele sale secundare şi instruiţi cu privire la simptomele sindromului lapte-alcaline, deoarece mulţi încă îl preferă şi-l consumă în cantităţi mari.

Sărurile de magneziu: oxidul (magnezia usta), peroxidul, carbonatul sînt adesea folosite, dar au o acţiune laxativă uneori cu diarei, care le reduce posibilitatea de folosire. În administrările prelungite s-au citat uneori intoxicaţii cu magneziu. Mai activ şi cu efecte secundare mai reduse este trisilicatul de magneziu (Trisilicalm) care are şi avantajul de a exercita o acţiune mai prelungită decît a celorlalte antiacide. Doza este de 1—4 g pe zi.

Carbonatul de calciu are o acţiune antiacidă bună, dar eficacitatea sa este limitată de unele inconveniene: constipaţie, hipercalcemie, care la rîndul ei stimulează secreţia gastrică, litiază renală, care pot apare în cursul tratamentului prelungit. Asocierea sărurilor de magneziu cu carbonatul de calciu le contrabalansează efectele opuse pe intestin şi le reduce efectele secundare. Doza este de 3—4 g de mai multe ori pe zi. Unele observaţii mai recente pun sub semnul întrebării eficacitatea carbonatului de calciu ca antacid, deoarece ar provoca secundar o creştere a secreţiei acide.

Sărurile de aluminiu, deşi au o activitate antacidă mai redusă în comparaţie cu antacidele menţionate, se folosesc pe o scară destul de largă deoarece sînt uşor de administrat şi nu produc alcaloză. Hidroxidul de aluminiu, sub formă de gel (Aludrox) în doză de 4—8 ml, nu creşte pH-ul gastric peste 4 astfel că nu poate tulbura echilibrul acido-bazic. El are o acţiune constipantă, corectată prin asociere cu săruri de magneziu. Datorită proprietăţii sale absorbante poate scădea acţiunea unor medicamente, cînd este administrat concomitent cu acestea (anticolinergice, antibiotice, corticoizi), iar la nivelul intestinului tulbură resorbţia de fosfaţi şi de vitamine. Preparatele conţinînd săruri de aluminiu în stare coloidală, singure (Calmogastrin, Phosphalugel) sau asociate, cum sînt Trisilicatul hidroxid de Magneziu şi Aluminiu (Gelusil), Muthaesa, exercită pe lîngă acţiunea antiacidă, un efect protector asupra mucoasei, proprietăţi adsorbante şi o inhibiţie a acţiunii pepsinei, chiar într-un suc intens acid, iar datorită combinării cu trisilicatul de magneziu sînt mai puţin constipante.

Aşa numitele *pansamente digestive* sînt substanţe cu activităţi adsorbante, fixatoare de acid, topice a căror folosire este astăzi mai restrînsă decît în trecut. Dintre acestea, sărurile de bismut: subnitratul şi carbonatul sînt cele mai folosite. Ele oferă o serie de avantaje: scăderea acidităţii gastrice, acţiune topică, calmarea durerii, stimularea unei hipersecreţii de mucus protector absorb gazele, dar posedă şi unele dezavantaje: produc uneori cefalee, episoade hemoroidale, colorează scaunul în negru (fapt de care trebuie informat bolnavul) şi un risc major: methemoglobinemia, cu cianoză datorită formării de nitriţi, care apar numai cînd subnitratul de bismut este administrat în doză de peste 20 g/zi, în stenozele duodenale sau intestinale, sau la copii sub 12 ani.

În practică se mai foloseşte uneori subnitratul de bismut în pachete de 3—5 g administrate într-o suspensie apoasă (1/4—1/2 pahar) pe nemîncate, dimineaţa şi cu 1/2 oră înainte de prînz.

Preparatul Ulcerotrat (Rotter) este şi el o asociere de săruri de bismut, magneziu şi laxative vegetale; doza este de 3×1 —2 tablete după mesele principale. Actualmente se mai folosesc siliconii (gelul de Polisylan) şi pectina, care ar asigura o protecţie a mucoasei gastrice.

Medicamentele parasimpaticolitice (atropinice, anticolinergice, spasmolitice) reduc sau suprimă motilitatea şi secreţia gastrică. Acţiunea lor se exercită şi asupra altor funcţii stimulate de vag pe care le deprimă: secreţia salivară, pancreatică, motilitatea intestinală, micţiunea. Cum efectul dorit pe secreţia gastrică se obţine cu doze relativ mari, el este însoţit adesea şi de efecte secundare produse de aceste doze la nivelul altor organe: uscăciunea gurii, retenţie de urină, tulburări de acomodare vizuală, stază gastrică, tahicardie. Parasimpaticoliticele trebuie evitate din această cauză în glaucom, hipertrofie de prostată, ulcer gastric, stenoză pilorică, hernie diafragmatică, cardiospasm, boli miocardice grave.

Atropina şi preparatele de belladonă ca de altfel şi anticolinergicele sînt deosebit de utile pentru ameliorarea durerilor nocturne în ulcerul duodenal, în care caz dozele sînt mai mari: Tra. Belladonna 30—40 picături, administrată la culcare în 1/4—1/2 pahar apă.

Dozele uzuale sînt 10—15 picături Tra. Belladonna în 1/4 pahar apă, sau Extract de Belladonna 15—20 mg, înaintea meselor și la culcare.

Astăzi se folosesc cu aceleași efecte anticolinergicele de sinteză, cum sînt derivații de propanthelină (Neopepulsan, Pro-Banthine), polidină, oxifenoniu (Antrenyl), triciclamol, Helkamon, cu același ritm de administrare ca și preparatele de Belladonnă. O acțiune similară au derivații de scopolamină, cum sînt N-brombutil scopolamină (Scobutil, Buscopan), care se administrează sub formă de comprimate sau supozitoare de 10 mg 3—4 pe zi.

Toleranța la parasimpaticolitice este variabilă și este util ca ea să fie determinată în primele zile de tratament, știindu-se că obținerea efectului dorit asupra secreției gastrice, corespunde obișnuit cu apariția unor efecte secundare (uscăciunea gurii, tulburări de vedere, dificultatea micțională). Deși utilitatea anticolinergicelor în tratamentul ulcerului a fost pusă la îndoială de unii, care le apreciază doar ca un „placebo logic", considerăm că ele pot aduce servicii prețioase, mai ales în tratarea sindroamelor de hiperaciditate și a durerii ulceroase cu caracter spastic, constrictiv.

Recent au fost comunicate rezultatele bune (80—85% din cazuri) în ulcerele gastrice și duodenale cu un derivat de benzodiazepin, Gastrozepin, care exercită o acțiunea inhibitorie remarcabilă asupra secreției gastrice.

Acetazolamida (Ederen) substanță care inhibă anhidraza carbonică, enzimă cu rol central în producerea H^+ din HCl, a fost încercată mai de mult în tratamentul ulcerului gastric și duodenal, fără rezultate concludente. Efectul său asupra secreției gastrice și a ulcerului experimental a fost studiat de D. Dobrescu și de cîțiva ani a fost reintrodusă în terapeutică de I. Pușcaș. Observații efectuate pe un număr mare de cazuri de ulcer gastric și duodenal au pus în evidență o eficacitate remarcabilă caracterizată prin: — ameliorare netă pînă la dispariție a durerilor, după 3—5 zile de la începutul tratamentului în 95—98% din bolnavi;

— scădere importantă a HCl, care privește atît volumul secretor cît și concentrația secrețiilor bazale, posthistaminice și postinsulinice, efect care începe după 3—7 zile și a fost prezent în 86% din bolnavi;

— influențare semnificativă în toate cazurile a nișei; în ulcerele gastrice, pilorice și în ulcerele peptice, nișele au dispărut în 12—18 zile, iar în ulcerele duodenale după 3 săptămîni, în 84% din cazuri.

Se administrează în doze de 2—4 g pe zi timp de 4—6 săptămîni, doza fiind redusă în raport cu efectele obținute. Datorită acțiunii diuretice și a unor tulburări hidroelectrolitice pe care le produce, apar unele efecte secundare: parestezii în membre, ușoară astenie, somnolență și foarte rar algii musculare sau osoase, care sînt de importanță minimă și nu impun întreruperea tratamentului sau reducerea dozelor. Pentru evitarea lor se recomandă consumul unor cantități mai mari de lichid (2 l/zi) și adăugarea de bicarbonat de potasiu 3 g pe zi.

Antigastrinicele sînt indicate în situațiile în care în prezența unui sindrom de hiperclorhidrosecreție există contraindicații a parasimpaticoliticelor (glaucom, afecțiuni ale prostatei, ulcer gastric, stenoză pilorică). Produsul cel mai utilizat este proglumidul (Milide), care are și o activitate antispastică de tip papaverinic și o acțiune trofică prin efect direct pe mucoasă. Se prescrie timp de 20 zile cîte o injecție i.v. sau i.m. a unei fiole de 5 ml (400 mg) și 2×2 comprimate a 200 mg, înaintea meselor principale și apoi timp de încă 20 zile 3 × 2 comprimate înaintea meselor pe zi.

Antagoniştii receptorilor H_2. În ultimii ani au fost introduse în terapeutică substanţe cu acţiune antagonistă asupra receptorilor H_2 din mucoasa gastrică, avînd ca efect blocarea acţiunii histaminei şi deci reducerea sau inhibiţia secreţiei gastrice. O astfel de substanţă este cimetidina (Tagamet), care inhibă intens secreţia gastrică stimulată nu numai de histamină, ci şi de pentagastrină, insulină, cafeină sau de un prînz de probă. Doza este de 3 tablete a 200 mg la mesele principale şi 2 tablete seara (1 g/zi), timp de circa 4—8 săptămîni. Unele studii privind tratamentul de întreţinere cu 400 mg seara (6 luni—1 an) au arătat că acesta scade frecvenţa recidivelor ulceroase. Rezultate satisfăcătoare au fost obţinute şi în ulcerele după rezecţie gastrică, sau vagotomie, în ulcerele produse de corticoizi şi antiinflamatoare nesteroidiene (în asociaţie cu antiacide) şi în sindromul Zollinger-Ellison (cu doze mai mari). Dintre efectele sale secundare sînt de reţinut acţiunea moderată antiandrogenică, ginecomastie, trombocitopenie, stări confuzive la vîrstnici şi hepatici. Un alt blocant al receptorilor H_2, ranitidina, introdus mai recent şi încă în studiu, are o acţiune cel puţin egală cu a cimetidinei.

Pirenzepina (Gastrozepin) este un inhibitor al secreţiei gastrice prin acţiunea anticolinergică selectivă pe stomac. Avînd un timp de înjumătăţire prelungit, se administrează numai de 2 ori pe zi (dimineaţa şi seara cîte 25 mg), timp de 3—4 săptămîni; uneori sînt necesare doze mai mari (pînă la 100 mg) care însă pot avea şi alte efecte anticolinergice (uscăciunea gurii, tulburări de acomodare).

Ca *medicament cu acţiune protectoare* a fost propus recent Sucralfat-ul, o sare bazică de aluminu a unui dizaharid sulfatat. Pe lîngă că reduce secreţia de acid şi inhibă pepsina, el formează cu proteinele un complex adeziv protector pe suprafaţa ulcerului. Doza este o tabletă de 1 g dimineaţa şi cîte o tabletă după cele 3 mese principale (4 g/zi); în afară de o constipaţie întîlnită rar, este lipsit de efecte secundare.

Medicamente care cresc rezistenţa mucoasei. Carbenoxolonul (Biogastrone), derivat al acidului gliciretinic care provine din succus liquiritiae şi-a dovedit eficacitatea în tratamentul ambulator al ulcerului gastric. Acţiunea sa de activare a mecanismelor de protecţie a mucoasei gastrice se datoreşte unei stimulări a secreţiei de mucus şi a sintezei de mucosubstanţe ce conţin acid neuraminic; stratul de mucus devine mai vîscos, mai întins şi mai adeziv de mucoasă. Se administrează în doze de 150—300 mg pe zi, timp de o lună, bolnavul fiind controlat săptămînal. Carbenoxolonul produce efecte secundare de tip aldosteronic; tendinţă la retenţie de sodiu şi apă, pierdere de potasiu, edeme, creştere în greutate şi a tensiunii arteriale, care pot fi înlăturate prin administrare de diuretice tiazidice sau de Triamteren. La vîrstnici şi la bolnavi cu afecţiuni cardiace administrarea necontrolată a Carbenoxolonului poate să precipite, datorită efectelor sale secundare, o insuficienţă cardiacă congestivă. Observaţii clinice şi duodenoscopice pledează pentru eficacitatea carbenoxolonului şi în ulcerul duodenal.

Sedativele reprezintă un complement terapeutic util la bolnavii anxioşi, sensibili, cu o componentă etiologică, psihonervoasă evidentă. La animale, ulcerele prin stress pot fi prevenite cu ajutorul lor. Sînt utile barbituricele singure, sau asociate cu parasimpaticolitice. Mulţi preferă astăzi psihotropele, cum sînt clordiazepoxidul (Napoton), sau mai ales preparatele diazepinice (Diazepamul) singure sau asociate cu parasimpaticolitice, ca în preparatul Ulcomplex, care cuplează o acțiune centrală (Meprobamat), una vegetativă (Scobutil) și una locală (hidroxid de aluminiu) (3 comprimate pe zi). Diazepamul (20 mg per os) produce o scădere semnificativă a secreției bazale gastrice care durează 4—5 ore și o scădere către orele matinale a secreției nocturne (Birnbaum).

Alte tratamente. Numeroase alte medicamente sau metode terapeutice au fost propuse fără însă a întruni sufragii întinse; dintre acestea cităm:

— Medicația antipeptică reprezentată de sulfatul de amidopectină, polizaharid sulfatat sintetic sau de Ebimar, polizaharid extras din alge, ambele exercitînd o inhibiție a activității proteolitice a pepsinei și previn sau reduc ulcerele experimentale la animale.

— Acidul ascorbic și în special acidul dehidroascorbic care intră în compoziția unui complex ferico-feroso-sodic (Oxiferroscorbone sodique) prescris în injecții i. m. 5 zile pe săptămînă, timp de o lună și care ar avea o acțiune antiinflamatorie și antiedematoasă.

— Metoclopramida (Reglan, Primperan) are acțiunea antispastică.

— Radioterapia profundă produce o scădere pînă la anaciditate a secreției gastrice, care poate dura cîteva luni și poate fi luată în considerare în cazuri refractare la tratamentul medical și în care intervenția chirurgicală nu este indicată.

Tratamentul propriu-zis al ulcerului trebuie considerat atît pentru episodul dureros al perioadei active cît și pentru perioadele intercalare. În stabilirea tratamentului trebuie luat în considerare și faptul că ulcerul necomplicat posedă o tendință importantă la vindecarea spontană, care permite ca simptomele să dispară uneori în interval de 3—5 săptămîni fără nici o intervenție terapeutică. Tratamentul ulcerului necomplicat este conservator și are ca obiectiv să susțină prin mijloace adecvate tendința la remisiune spontană și să înlăture factorii nocivi ulcerogeni.

Un element important de succes al tratamentului îl constituie convorbirea prealabilă pe care medicul trebuie să o aibă cu bolnavul pentru a-i cîștiga încrederea și colaborarea. În cursul ei vor fi discutate modul de apariție al bolii, importanța factorilor etiologici, evoluția sa ciclică, programul și durata tratamentului, posibilitățile de prevenire a recidivelor, rolul util dar limitat al medicamentelor considerate de mulți bolnavi ca factor terapeutic esențial, necesitatea de colaborare a pacientului cu medicul. Discuția privind relațiile și dificultățile personale, familiare, profesionale și psihice ale pacientului, are o deosebită importanță. Ele pot juca adesea un rol determinant în provocarea unui episod ulceros. Cunoașterea amănunțită a factorilor etiologici operanți la pacientul în cauză, rezultată din anchetă anamnestică, va permite o diferențiere utilă a terapeuticii, cu accent pe îndepărtarea sau tratarea lor.

Măsuri generale. În cazurile mai ușoare, cu simptomatologie moderată, tratamentul poate fi făcut ambulator. Cînd însă suferința bolnavului este intensă sau cînd condițiile de mediu profesional sau familiar constituie un factor stressant, spitalizarea este necesară. Repausul la pat are el singur o influență favorabilă asupra vindecării anatomice a ulcerului; A. Clerc a obținut rezolvarea favorabilă a unei perioade active necomplicate la 400 bolnavi ulceroși, numai prin clinostatism. Repausul la pat este indicat pentru o perioadă de 2—3 săptămîni. Evitarea emoțiilor, a situațiilor conflictuale este indicată, fumatul și consumul de băuturi alcoolice trebuie interzise. Vor fi înlăturate toate medicamentele care pot agrava suferința ulceroasă sau precipita complicațiile, cum sînt corticoizii, ACTH, fenilbutazona, indocidul, aspirina, derivații din Rauwolfia.

În cazurile rare în care corticoterapia are o indicație vitală și în lipsa unei alte terapii de înlocuire, ca de ex. într-o sarcoidoză pulmonară difuză progresivă, ea va putea fi aplicată sau continuată, dar numai cînd nu există o contraindicație absolută, după o evaluare minuțioasă a riscului abținerii sau utilizării ei, recurgîndu-se numai la calea parenterală, de ex. Triamcinolon — Acetonid (Volon), cu toate măsurile de protecție cunoscute și sub o supraveghere riguroasă.

Regimul alimentar. Concepțiile privind dietetica în ulcer s-au schimbat mult în ultimul timp. În opoziție cu dietele restrictive de cruțare gastrică, astăzi se permite bolnavului ulceros un regim mai liberal. Studiile din ultimii ani au arătat că regimul sever de cruțare gastrică nu posedă nici un avantaj față de un regim mai larg și că timpul de vindecare al unui ulcer este sensibil același, fie că este pus la un regim de cruțare fie la un regim aproape obișnuit. Nu există o bază experimentală și nici observații clinice care să argumenteze efectul terapeutic al unui regim de cruțare gastrică. Un regim sever de cruțare pare nu numai să nu aibă un efect pozitiv, dar poate — dacă este ținut mai mult timp — să favorizeze o carență a unor componente nutriționale esențiale (de ex. vitamina C). Studiul comparativ al pH-ului conținutului gastric nu arată de asemenea nici un avantaj al regimului de cruțare față de un regim mai larg, ba chiar sucul gastric poate fi mai puțin acid în cazul unui regim alcătuit la libera alegere, decît după un regim de cruțare. Principalele elemente ale regimului sînt următoarele:

1. Evitarea alimentelor care excită secreția gastrică sau provoacă tulburări: supe de carne, grăsimi prăjite, condimente, cafea, Pepsi-Cola, băuturi gazoase, sucuri de fructe, zaharuri concentrate.
2. Orar regulat al meselor principale.
3. Mese mici repetate (5—8 pe zi) uneori și în timpul nopții. Acestea produc o distensie mai mică a stomacului și deci o stimulare redusă a gastrinei, o secreție mai redusă de acid, și o activitate motorie puțin importantă.

În formele de intensitate medie se permite un regim mai variat, cu respectarea elementelor principale menționate mai sus.

În episoadele cu simptomatologie mai intensă poate fi uneori utilă ingestia de 100—120 ml lapte pe oră; carnea albă și peștele sînt mai bine tolerate la început decît carnea roșie.

Consumul unei cantități mai mari de lapte (1—2 l/zi) folosit de mulți ulceroși trebuie urmărit cu atenție, el putînd provoca în unele cazuri tulburări intestinale, de tip fermentație, susceptibile de a tulbura evoluția favorabilă sub tratament a episodului ulceros.

În episoadele de intensitate medie se administrează cimetidină (Tagamet), sau pirenzepină (Gastrozepin), sau un antacid (Trisilicalm, Ulcerotrat sau o pulbere combinată), la care se asociază dacă suferința este mai vie un anticolinergic (Scobutil, Neopepulsan, Pro-Banthine) și un prișniț alcoolizat abdominal (ținut circa 2 ore) 1—2 ori pe zi. Este util să se programeze prînzurile, antacidele și anticolinergice așa fel încît să alterneze, pentru a asigura în tot timpul zilei o influențare a secreției gastrice. Bolnavii cu dureri nocturne vor lua înainte de culcare o masă (brînză, smîntînă sau lapte) un anticolinergic și Diazepam 10 mg. Cînd predomină sindromul de hiperaciditate și bolnavul se află spitalizat, tratamentul cu Ederen sau Ulcosilvanil are obişnuit efecte favorabile rapide; în cursul tratamentului se va face un examen al chimismului gastric la 7 şi 20 zile şi un ex. radiologic la 10 şi 21 zile de la începutul tratamentului. La bolnavii cu stare de iritabilitate, nervozitate, anxietate, este util să se asocieze un psihotrop (Diazepam, Napoton) sau preparatul Ulcomplex şi în stările de insomnie Diazepam 10 mg asociat cu un barbituric (Ciclobarbital, Fenobarbital, Dormital).

Tratamentul ulcerului gastric, asemănător cu cel al ulcerului duodenal, comportă cîteva particularităţi.

Posibilitatea ca un ulcer, o nişă gastrică în aparenţă benignă să fie malignă nu trebuie subestimată. Este de aceea util ca orice ulcer gastric să fie internat, explorat complet (citologic, endoscopic, eventual bioptic) şi tratat în spital şi după 2—3 săptămîni să fie supus unui control radiografic. Dacă nişa persistă nemodificată, mulţi optează pentru intervenţia chirurgicală. Este posibil însă ca bolnavul să fie urmărit 4—5 săptămîni, dar dacă nici după acest interval imaginea radiologică nu s-a ameliorat, atunci indicaţia pentru intervenţia chirurgicală devine obligatorie. În luarea deciziei, criteriul important nu este cel clinic, ci cel radiologic, deoarece şi în cazul unui cancer gastric tratamentul medical poate ameliora simptomele şi chiar starea generală. De aceea, în cazurile în care s-a obţinut o ameliorare evidentă care nu pune în discuţie intervenţia chirurgicală este indicat să se facă controale clinice şi radiologice după 6 săptămîni, 3 şi 6 luni.

În tratamentul medicamentos al ulcerului gastric, acetazolamida (Ulcosilvanil) sau Carbenoxolonul sodic au o indicaţie prioritară. În cazurile cu hipoaciditate gastrică administrarea de antiacide şi de anticolinergice nu-şi are nici o justificare, iar cînd simptomele lipsesc complet nu este necesar nici un tratament simptomatic. În formele necomplicate, sub tratament durerile se ameliorează în 4—10 zile, iar imaginea radiologică dispare după 2—4 săptămîni, acestea constituind criteriile principale de eficacitate a tratamentului. Ameliorarea clinică, radiologică şi chiar endoscopică nu constituie însă criterii de vindecare a leziunii ulceroase, în care ţesutul reparator de granulaţie necesită 2—3 luni pentru o transformare în cicatrice conjunctivă solidă.

Durata tratamentului ulcerului gastric şi duodenal se individualizează în raport cu intensitatea simptomelor şi răspunsul lor la tratament. Ea variază în general între 6 săptămîni şi 90 zile.

În formele care au necesitat repaus la pat pacientul îşi poate relua activitatea după 4—5 săptămîni. Persistenţa simptomatologiei, cînd tratamentul corect este respectat, impune un examen atent şi complet al bolnavului, care poate depista o complicaţie (penetraţie stenoză incipientă), o afecţiune asociată (biliară, pancreatică intestinală etc.) sau o malignizare. Continuarea fumatului poate prelungi sau îngreuna obţinerea ameliorării şi vindecării.

Tratamentul în intervalul dintre recidive şi prevenirea acestora. Pacientul va fi instruit cu privire la posibilitatea recidivelor şi a complicaţiilor bolii, la importanţa factorilor ulcerogeni pe care trebuie să-i evite (tensiuni nervoase, enervări, fumat, mese neregulate, medicamente ulcerogene etc.), şi va fi sfătuit să continue să intercaleze între mesele principale luate la ore regulate încă 2—3 mese mici pe zi. Un nou episod dureros apărut la mai puţin de trei luni nu este o recidivă a bolii ulceroase ci o redeschidere a leziunii ulceroase încă incomplet cicatrizate, datorită nerespectării indicaţiilor medicale. Cu cît pacientul îşi poate organiza o viaţă psihică şi fizică mai regulată şi igienică şi evită factorii ulcerogeni, cu atît riscul recidivelor devine mai mic. Măsurile de prevenire vor fi mai riguroase în perioadele în care riscul unei recidive este crescut: primăvara, toamna, perioade de tensiune mare nervoasă etc. În intervalul dintre recidive regimul va fi lărgit dar se vor evita alimentele care individual s-au dovedit că nu sînt bine suportate. Fumatul va fi proscris în continuare şi numai cînd el nu poate fi complet părăsit se vor permite 1—2 ţigări după mese. Medicamentele nu mai sînt necesare ca tratament de durată, dar trebuie folosite atunci cînd ocazional apar simptomele.

Indicaţiile principale ale *tratamentului chirurgical* în ulcer sînt următoarele: — Perforaţia
— Penetraţia
— Stenoza ireversibilă
— Suspiciunea de ulcer malign sau de malignizare a unui ulcer gastric
— Hemoragia care nu poate fi controlată prin tratament conservativ şi la bolnavii peste 55—60 ani la care hemostaza este mai defectuoasă din cauza rigidităţii arteriosclerotice a vaselor. O indicaţie relativă priveşte cauzele în care tratamentul corect condus şi respectat nu realizează dispariţia simptomelor şi a nişei ulceroase în circa 8 săptămîni (ulcer cronic), sau ulcerele care recidivează des (2—3 ori pe an).

Tratamentul complicaţiilor. Hemoragia digestivă sub formă de hematemeză sau (şi) de melenă este o complicaţie serioasă care impune o serie de măsuri:

— spitalizarea este necesară, de preferinţă într-un serviciu de terapie intensivă;

— repausul la pat este obligatoriu; dacă bolnavul este în stare de şoc se vor ridica picioarele din faţă ale patului;

— bolnavul şi însoţitorii săi trebuie liniştiţi iar dacă bolnavul este anxios, neliniştit şi este necesară o sedare medicamentoasă se vor administra Fenobarbital 100—200 mg i.m. sau Hidroxizin 50—100 mg. i.m. sau i.v. sau Plegomazin 25 mg. i.m. Morfina nu este indicată deoarece poate provoca greaţă, vărsături şi scădere a tensiunii arteriale;

— se cateterizează o venă pentru prelevări de sînge pentru examene, cît şi pentru administrarea de medicamente şi perfuzia de sînge sau de înlocuitoare;

— se măsoară pulsul, tensiunea arterială şi respiraţia la 30—60 minute; aceşti parametri oferă informaţiile cele mai utile cu privire la starea circulaţiei (şocul) şi la intensitatea şi durata hemoragiei;

— se extrage sînge pentru determinarea grupei sanguine, a Hb, hematocritului, timpului de protrombină şi ureei (ultima servind pentru comparaţie cu valorile ulterioare, a căror creştere indică o hemoragie în tractusul digestiv);

— dacă timpul de protrombină este prelungit se va administra vitamină K 10—20 mg. i.v.;

— dacă bolnavul este deshidratat şi însetat i se permite să sugă bucăţele de ghiaţă sau să ingere cu linguriţa puţină apă rece;

— în cazurile în care diagnosticul nu este cert şi cînd situaţia bolnavului (TA peste 100 mm Hg) şi condiţiile tehnice permit, unii recomandă un examen radiologic în poziţie orizontală şi fără compresiune; înainte de grafie se dă o pastă baritată pentru a se vizualiza eventuale varice esofagiene;

— introducerea pe nas a unei sonde subţiri în stomac permite să se urmărească dacă sîngerarea continuă sau a încetat. Prin sondă se poate introduce ser fiziologic rece cu care se îndepărtează sîngele şi se spală stomacul pînă lichidul extras este clar. Prin sondă se pot introduce şi antiacide în soluţie sau suspensie, iar aspiraţia la intervale regulate pune în evidenţă apariţia de sînge proaspăt, cînd hemoragia continuă;

— dacă hemoragia este mai mare (tahicardie, scăderea tensiunii arteriale, scăderea hemoglobinei sub 60% la pacienţii sub 50 ani şi sub 70% la cei peste 50 ani), sau dacă intervenţia chirurgicală trebuie practicată de urgenţă, se introduce sîngele în perfuzie în medie 40 picături/minut. Viteza de perfuzie va fi însă adaptată la necesităţile fiziologice. Perfuzia de sînge nu are o acţiune hemostatică, ci urmăreşte să substituie cantitatea de sînge pierdută şi să corecteze urmările hemoragiei: anemia şi hipovolemia. Perfuzia este îndeosebi necesară la vîrstnici. O perfuzie masivă poate reanima un asemenea bolnav, chiar cînd pulsul şi tensiunea arterială nu mai pot fi detectate şi permite apoi o gastrectomie care-i salvează viaţa.

Perfuziile de sînge se continuă pînă cînd şocul a fost înlăturat şi tensiunea arterială este stabilizată la 100 mmHg. Cînd sînt necesare perfuzii în număr mare şi dacă starea circulatorie permite, este util să se lase un interval de circa 6 ore între perfuzii, timp în care ficatul trebuie să metabolizeze citratul. Dacă sîngele perfuzat în primele 12 ore depăşeşte 2 500 ml, este vorba de o hemoragie gravă şi dacă în continuare perfuzia de sînge nu reuşeşte să compenseze pierderea de sînge, este indicată de urgenţă intervenţia chirurgicală. Cînd însă pierderea de sînge este compensată prin perfuzie, se continuă tratamentul medical sub observaţia permanentă, aşteptîndu-se o oprire a hemoragiei. Dacă însă sîngerarea durează mai mult de 36 ore, sau dacă după o oprire tranzitorie va apare din nou, se va recurge la intervenţia chirurgicală. Aceasta este indicată chiar în faza iniţială, în hemoragiile fulminante produse prin efracţia unei artere de calibru mai mare, în care o hemostază spontană este iluzorie şi la ulceroşii în vîrstă de peste 55 ani. Intervenţia precoce efectuată la aceşti bolnavi asigură un prognostic mult mai favorabil decît după o aşteptare de cîteva zile, în care anemia creşte considerabil riscul unui infarct miocardic, a unei insuficienţe circulatorii cerebrale, sau a unei insuficienţe renale.

În lipsa sîngelui, se va recurge la plasmă, sau la înlocuitor de plasmă (Dextran) pentru restabilirea volumului de lichid circulant şi combaterea şocului.

Alimentarea bolnavului ulceros cu hemoragie necesită unele precauţiuni. Există în această privinţă două atitudini: una — restrictivă care recomandă un regim carenţial, lichid (apă, ceai, supă de legume, zeamă de compot puţin îndulcit, lapte), cu ideea eronată de a pune stomacul în repaus şi a doua care permite o alimentaţie mai consistentă, compusă din mese alcătuite din alimente complete într-o formă uşoară: perişoare de carne tocată, sufleuri de brînză, smîntînă, lapte cu griş. Metoda a doua, propusă de Meulengracht este de preferat; ea reduce secreţia şi motilitatea gastrică şi exercită un efect psihic favorabil asupra bolnavului.

Mortalitatea de 10% observată la bolnavii trataţi cu un regim hidric de carenţă alimentară, a fost scăzută prin metoda Meulengracht la 2,5%. Metoda aceasta nu va fi însă folosită în hemoragiile mari de origine arterială şi nici în primele ore ale unei hemoragii medii.

Pentru urmărirea evoluţiei unei hemoragii în cursul tratamentului cel mai bun criteriu este pulsul, urmat de tensiunea arterială. Scăderea frecvenţei tahicardiei indică o oprire a hemoragiei; dacă aceasta reîncepe, apare o creştere a frecvenței pulsului. Apariția bruscă la un ulceros de aparență normală, a semnelor de șoc (accelerare progresivă a pulsului, paloare, transpirații, căderea tensiunii arteriale) indică o hemoragie masivă de cauză arterială și impune intervenția chirurgicală de urgență și instalarea terapiei antișoc.

Încercările de a trata hemoragia ulceroasă prin hipotermie locală sau prin refrigerare gastrică (Wangensteen) nu au dat rezultate convingătoare.

Tratamentul unei hemoragii digestive ulceroase este de preferat, așa cum s-a arătat, să fie făcută într-un serviciu de terapie intensivă sub supraveghere permanentă și impune o colaborare strînsă a internistului, chirurgului și reanimatorului.

Cînd hemoragia digestivă a fost rezolvată prin tratament conservator, bolnavul va putea părăsi patul după sistarea completă a sîngerării (cîteva reacții pentru hemoragii oculte negative în fecale) și va fi pus la un tratament conservator, ca pentru ulcerul necomplicat, asociat cu fier per os pentru înlăturarea anemiei. Repetiția hemoragiei la un ulceros constituie în general o indicație de tratament chirurgical.

Perforația acută a ulcerului. Odată precis diagnosticată impune fără nici o ezitare intervenția chirurgicală de urgență. Precocitatea diagnosticului și a intervenției este hotărîtoare pentru succesul tratamentului. Pronosticul se agravează cu fiecare oră ce trece și după 16—24 ore de la debut devine grav.

În faza acută, o intervenție largă nu este în general recomandabilă și adesea se efectuează numai sutura perforației; în cazurile cînd este posibilă, se poate realiza și o rezecție gastrică, care este de preferat suturii.

În cazuri cu totul excepționale, cînd intervenția chirurgicală nu este posibilă, s-a propus un tratament conservator (H. Taylor) care constă în golirea stomacului de lichide și gaze prin aspirație continuă cu ajutorul unei sonde subțiri introduse în stomac. Concomitent se administrează antibiotice și perfuzii cu soluție glucozată și electroliți pentru a corecta pierderile produse prin aspirația continuă gastrică. Tratamentul perforației subacute sau cronice (penetrația) poate fi conservator sau chirurgical; alegerea soluției terapeutice este în funcție de eventualele complicații (abces subhepatic, persistența simptomelor etc.).

Stenoza pilorică. În forma reversibilă în care obstrucția pilorică se datorește edemului inflamator și spasmului, tratamentul medical este suficient pentru a restabili situația. El constă în repaus la pat (spitalizare) și în evacuarea prin aspirație a conținutului gastric cu tub tip Faucher, cînd reziduul gastric conține alimente și cu sondă Einhorn cînd conținutul este lichid. Prin tub se introduce de mai multe ori 0,5—1 l soluție NaCl fiziologică, cu care se spală cavitatea gastrică pînă cînd lichidul aspirat iese clar. Aspirația prin sondă Einhorn se continuă 36—48 ore, în care timp se administrează perfuzii cu lichide și electroliți pentru a asigura o alimentare parenterală și o echilibrare a pierderilor hidroelectrolitice. După 48 ore se începe alimentarea pe sondă cu cîte 30 ml lapte la intervale de o oră și aspirații la 12 ore pentru a se controla reziduul gastric și a vedea dacă pilorul a devenit liber pentru trecerea alimentelor.

Nu se administrează anticolinergice care deși relaxează pilorul inhibă kinetica gastrică și contribuie la creșterea stazei, dar se dau antiacide și eventual sedative și tranchilizante, ca în ulcerul necomplicat. Dacă stenoza este ireversibilă (prin cicatrice fibroasă) în stomac se pot acumula cantități mari de alimente. În acest caz evacuarea lor se face numai prin tub gros (de tip Faucher) cu aspirație sau sifonaj, fiind urmată de spălarea stomacului cu ser clorurat fiziologic, după care se procedează ca mai sus. Dacă această încercare de tratament conservator eșuează, se recurge la tratamentul chirurgical. Adeseori bolnavii se prezintă cu pierderi mari, rezultate din vărsături, de lichide, sodiu, potasiu și cloruri, care se accentuează și prin aspirațiile terapeutice; ele provoacă uneori diverse tulburări, printre care uneori și o tetanie alcalotică, care trebuie corectate. În acest scop se analizează pierderile hidroelectrolitice prin balanțe de lichide și ionograme sanguine și urinare zilnice și în raport cu starea hidroelectrolitică, se corectează depleția de lichide și ioni prin perfuzii de ser fiziologic clorurat adiționate cu clorură sau lactat de potasiu (20—40 mEq/l). Deficitul de potasiu prin aspirarea potasiului din celule poate ajunge uneori la peste 1000 mEq (echivalent cu 7—5 g clorură de potasiu). Cum majoritatea preparatelor de potasiu sînt greu suportate pe cale orală în cantități necesare corectării deficitului (4—8 g clorură de potasiu/zi), aceste cantități vor fi administrate parenteral în perfuzie, preferîndu-se lactatul de potasiu (fiole a 10 ml cu 20 mEq) trei pînă la cinci fiole pe zi.

7.2.4. TUMORILE BENIGNE ALE STOMACULUI

Importanța acestor tumori rezidă în problemele pe care le pun, privind uneori diagnosticul diferențial cu o tumoare malignă, sau potențialul lor de degenerare malignă, care impune o atitudine terapeutică bine precizată.

Ele pot avea o origine epitelială (adenoame, papiloame, tumoare pancreatică aberantă) sau mezenchimală (lipoame, fibroame, leiomioame, neurinoame, hemangioame). Termenul pur clinic descriptiv de polip, a cărui utilizare a crescut odată cu dezvoltarea endoscopiei digestive, indică o proeminență cu bază de implantare mai largă (sesilă), sau mai îngustă (pediculată) a mucoasei gastrice, putînd avea o structură histologică variată. În limbajul medical curent, termenul de polip este folosit pentru adenoame (cele mai frecvente dintre tumorile benigne).

Întîlniți mai frecvent la bărbați, frecvența polipilor, dificil de apreciat, este evaluată de unii la 1% din persoanele examinate radiologic și endoscopic gastric.

Polipii pot fi unici (solitari), multipli, sau numeroși, sistematizați în tubul digestiv (polipoză) și au dimensiuni variabile (cîțiva milimetri pînă la 7 cm). Numărul, dimensiunea și sediul polipilor nu oferă nici o informație referitoare la structura lor histologică, sau la posibilitatea lor de malignizare. Deosebită de polipii adevărați este hiperplazia cu modificări polipoide ale mucoasei, care nu este de natură neoplazică (autonomă), ci reactivă, cu cauze diferite (suturi anastomotice, cicatrice etc.) și lipsită de riscul malignizării.

Baze clinice. Unele tumori benigne nu au manifestări clinice. Alteori sînt prezente diverse simptome: disconfort sau plenitudine epigastrică, durere cu sediul neprecis, nemodificată de antacide și mai rar greață, vărsături și hemoragii. Anemia este relativ frecvent întîlnită, uneori de tip biermerian. Polipii sînt frecvent asociați cu o gastrită atrofică, cauză a anaclorhidriei care este adesea prezentă. Polipii pediculați din vecinătatea cardiei sau pilorului pot provoca simptome de obstrucție ale acestor orificii.

Diagnosticul este precizat prin examen radiologic și gastroscopic. Dacă posibilitatea de malignizare a polipilor, în special a adenoamelor este bine cunoscută, frecvența ei este dificil de apreciat (10% după Demling) și problema stabilirii dacă un polip evoluează spre un carcinom, sau dacă un carcinom gastric a avut ca punct de plecare un polip, nu este încă rezolvată. Polipii cu aspect radiologic sau endoscopic conopidiform („polipi viloși") trebuie considerați de regulă ca avînd un potențial malign.

Tratamentul radical al polipilor constă în înlăturarea lor chirurgicală, sau pe cale endoscopică.

Descoperirea unui polip unic nu constituie o indicație obligatorie pentru înlăturarea sa și mai ales pentru operație. Principalele indicații pentru intervenție sînt următoarele:

— polipul solitar cu un diametru peste 2 cm;
— polipul sau polipii care produc simptome;
— polipul cu tendință demonstrată de creștere;
— polipii multipli;
— polipoza difuză sau circumscrisă.

Intervenția constă în rezecția gastrică, rezervată mai ales polipozei și polipilor cu aspecte de malignizare, sau în polipectomie endoscopică, care cîștigă tot mai mult teren. Propusă de Tsuneoka și Uchida (1970), aceasta din urmă constă în electroexcizia polipilor prin gastroscop, cu ajutorul unei anse cu curent de înaltă frecvență și urmărește două obiective: 1) înlăturarea polipului *in toto;* 2) clasificarea histologică exactă și diferențierea procesului proliferativ, în raport cu existența sau nu, a unei malignizări care poate indica o intervenție mai largă.

Excizia *in toto* a polipului într-o singură ședință este posibilă, în cele mai multe cazuri. Excizia endoscopică a unor polipi multipli poate fi realizată în mai multe ședințe. În prezența unei polipoze, este necesară excizia a cel puțin 3 polipi pentru a ne asigura prin examenul lor histopatologic de benignitatea procesului tumoral.

Polipectomia endoscopică reprezintă o metodă diagnostică și terapeutică valoroasă, cu complicații reduse, cînd este corect efectuată. Acestea sînt reprezentate de: hemoragii (rare), de constituirea unui ulcer („ulcer de rezecție") observat în circa 27% din cazuri (E. Seifert și K. Elster), care se vindecă în cîteva zile. Metoda apare mai puțin primejdioasă decît rezecția gastrică și este deci mai indicată la bolnavii vîrstnici și cu risc. La bolnavii la care s-a practicat o polipectomie endoscopică este necesar un control clinic, radiologic și gastroscopic anual, pentru a decela la timp o eventuală recidivă.

În cazurile în care intervenția nu este indicată, bolnavul trebuie ținut sub un control periodic clinic, radiologic și eventual endoscopic, pentru a se putea sesiza eventuale modificări ale polipului (ilor) care ar impune înlăturarea lor.

7.2.5. CANCERUL GASTRIC

Afecțiunea se întîlnește la vîrsta mijlocie și înaintată (aproximativ 80% din cazuri survenind peste 50 de ani), fiind aproape de două ori mai frecventă la bărbați. Incidența diferă mult de la țară la țară.

Baze etiologice. Deși cauza directă nu este cunoscută, au fost recunoscuți o serie de factori cu rol în etiologia cancerului gastric care pare a fi multifactorială.

Factorii de mediu. Incidenţa diferă considerabil în funcţie de factorii geografici. Cele mai multe cazuri se întîlnesc în Japonia, Chile, Finlanda şi Islanda. Chiar în cadrul aceleiaşi ţări s-au observat diferenţe semnificative ale incidenţei între diferite localităţi. Boala se întîlneşte mai frecvent în pătura săracă a populaţiei.

În prezent, natura factorilor carcinogenetici de mediu este necunoscută. Potenţialităţi carcinogene, unele dovedite experimental, au fost descrise pentru diverşi factori; compoziţia solului şi a unor alimente, unele oligoelemente, carenţe vitaminice, influenţa fumului de tutun şi a celui de lemn (frecvenţa mare a cancerului gastric în Islanda, unde se consumă multe afumături) aflatoxine şi alţi metaboliţi carcinogeni din fungi, nitrosamine, particule de asbest şi talc (frecvenţa cancerului gastric în Japonia s-ar datora consumului mare de orez tratat cu talc contaminat cu particule de azbest), conţinutul de nitraţi din apa de băut. A fost discutat de asemenea un eventual rol protector al salatei verzi şi al altor vegetale crude (roşii, morcovi, conopidă, varză roşie) (Graham).

Observaţii clinice pledează pentru o importanţă etiologică a factorilor genetici, a tulburărilor secreţiei gastrice şi a gastritei atrofice, singură, sau însoţind anemia Biermer.

Factorii genetici. Există o incidenţă crescută a cancerului gastric în unele familii la care riscul bolii este de două-trei ori mai mare. Grupa sanguină afectată mai frecvent este A(II) (10%).

Factorii locali de risc, precursori potenţiaţi însă nu obligatorii ai cancerului gastric, sînt: aclorhidria, gastrita cronică atrofică, anemia Biermer şi polipul adenomatos gastric (îndeosebi dacă are dimensiuni mari şi este multiplu). După unele statistici, tratamentul chirurgical al ulcerului gastric şi duodenal ar creşte riscul pentru cancer.

Baze clinice. Nu există nici un simptom caracteristic pentru cancerul gastric incipient. De fapt, cancerul *precoce* (incipient) nu depăşeşte mucoasa şi submucoasa şi poate avea o evoluţie asimptomatică de mai mulţi ani.

Exceptînd localizarea cardială sau pilorică, adesea simptomele lipsesc, pînă cînd apare o hemoragie, fenomene obstructive, sau metastaze.

Majoritatea bolnavilor se prezintă cu simptome digestive, restul pentru simptome generale, ca astenie, pierderea ponderală, anemie, sau pentru metastaze hepatice, osoase, pulmonare, ovariene, sau peritoneale, ori pentru o flebită uneori migratoare sau recidivantă.

Primele simptome care se pot întîlni sînt: disconfortul epigastric, senzaţia de plenitudine după mese, care adesea se ameliorează după unele restricţii dietetice, simptome de tip ulceros, ameliorate sau nu de alcaline, greţuri, vărsături, disfagie, diminuarea apetitului, dezgust faţă de alimentele preferate anterior, în special carne, senzaţia de saţietate precoce, uneori dorinţa de a consuma unele alimente nefolosite, pînă atunci (condimente tari, murături), dezgustul de tutun.

Aceste simptome adesea sînt prezente cu luni sau ani înainte de apariţia epigastralgiilor continui, a anemiei şi a pierderii ponderale.

Hematemeza şi melena se întîlnesc la aproximativ 20% dintre bolnavi, însă nu ca un simptom de debut.

Este ideal ca diagnosticul să fie stabilit atunci cînd bolnavul prezintă o stare generală bună, fără nici un semn clinic. În stadiile avansate examenul obiectiv poate evidenţia deficitul ponderal, paloarea, formaţiunea tumorală epigastrică (care nu constituie un semn sigur de inoperabilitate) sau metastazele (hepatice, ganglionare, peritoneale, pulmonare, cutanate, cerebrale sau ovariene). Extensia tumorii în vecinătate şi metastazele sale pot provoca numeroase alte simptome: tuse, sughiţ, pleurezie, diarei, tromboflebite, febră, manifestări cerebrale etc.

Examenul radiologic rămîne, încă, mijlocul cel mai valoros în diagnosticul cancerului gastric. Majoritatea carcinoamelor apar în zona prepilorică.

Aspectele întîlnite pot fi următoarele:

— defect de umplere sau imagine lacunară datorită creşterii spre lumen a formaţiunii tumorale (forma vegetantă);

— rigiditate, lipsită de peristaltism, a unei porţiuni a peretelui gastric cu modificarea pliurilor mucoasei (forma infiltrativă);

— nişă „în platou“ care depăşeşte numai cu puţin conturul gastric sau ulcer mic cu toate caracterele de benignitate (forma ulcerată);

— lumen gastric diminuat parţial sau în întregime cu pereţii îngroşaţi sau rigizi (linita plastică);

— stenoza pilorică.

Tehnica dublului contrast realizat prin tablete efervescente, sau prin insuflare cu aer, dă rezultate bune în diagnosticul cancerului localizat la mucoasă sau submucoasă.

Modificările radiologice trebuie diferenţiate de artefacte (spasm antral, cicatrice ulceroase, aderenţe, anse intestinale suprapuse, tumori retrogastrice, splină mare), de tumori benigne.

Gastroscopia, cu posibilitatea biopsiei ţintite, constituie metoda cea mai valoroasă pentru diagnosticul cancerului incipient.

Deformarea „gotică“ a unghiului antral, lărgirea, îngustarea, modificarea culorii şi depresiunile în formă de trepte ale pliurilor mucoasei, întreruperea lor bruscă înainte de a ajunge la nişă, prezenţa unor mici nodozităţi, rigiditatea mucoasei şi cicatricea ulceroasă „suspectă“ (cu depresiune în centru, hemoragie marginală, cu pliuri întrerupte înainte de a ajunge în centru), sînt aspectele cele mai frecvent întîlnite.

Acurateţea diagnosticului creşte cu numărul biopsiilor prelevate.

Citologia gastrică efectuată din materialul obţinut prin abraziune, sub controlul vizual oferă rezultate superioare, în comparaţie cu metodele precedente de examen citologic.

Prognosticul este în funcţie de mai mulţi factori:

— morfologia leziunii — tumoarea polipoidă are un prognostic mai favorabil decît formele ulcerative sau infiltrative;

— sediul leziunii — localizarea cardială este mai nefavorabilă decît cele de pe corpul gastric şi regiunea prepilorică;

—aspectul histologic — tumorile anaplastice au un prognostic mai rău decît formele diferenţiate;

— durata istoricului — cu cît istoricul este mai lung, cu atît prognosticul este mai favorabil;

— prinderea ganglionilor regionali constituie criteriul prognostic cel mai important.

Tratament. Singurul tratament curativ este cel chirurgical.

Pentru cancerul situat în porţiunea distală a stomacului se preferă rezecţia gastrică parţială, înaltă sau subtotală. Concomitent se înlătură epiploonul gastrocolic şi gastrohepatic, marele epiploon, ganglionii regionali şi deseori splina. Pe lîngă rezecţia stomacului, deseori trebuie înlăturată şi cea mai mare parte din porţiunea supraangulară a duodenului, deoarece cancerul poate traversa sfincterul piloric.

Pentru cancerul corpului gastric rezecţia subtotală, lăsînd un mic rest din stomac la cardia, este asociată de mulţi splenectomiei şi pancretectomiei parţiale.

Pentru cancerul situat în 1/3 proximală, calea de abordare este toracoabdominală. Se rezecă 2/3 din porţiunea proximală a stomacului, sau se face gastrectomie totală, alături de rezecţia 1/3 inferioare a esofagului şi a zonei afectate din diafragm.

La bolnavii cu cancer gastric incipient operat, o supravieţuire de 5 ani a fost prezentă în 90,4% din cazuri, procent asemănător cu cel întîlnit într-o populaţie obişnuită (90,8%) (T. Iwanaza şi H. Taniguchi, 1974).

În carcinoamele gastrice în care tratamentul chirurgical nu este realizabil se poate recurge la mijloacele pe care le oferă terapia simptomatică, chimioterapia şi radioterapia.

Tratamentul simptomatic poate fi util în diverse situaţii:

— În stările de plenitudine după mese mici, se poate administra metoclopramidă (Reglan) care grăbeşte evacuarea gastrică, sau antacide (săruri de Mg sau Al). Se vor evita anticolinergicele care inhibă tonusul şi evacuarea gastrică şi cresc uneori senzaţia de balonare şi greaţă.

— Durerile locale, sau produse de extensia în vecinătate, impun folosirea de analgetice în doze crescînde, la început de produse cu acţiune mai slabă (Paracetamol, Algocalmin) şi mai tîrziu analgetice mai puternice: pentazocin (Fortral capsule sau supozitoare), Mialgin, opiacee combinate cu un antiemetic (Morfină cu Atropină, Hidromorfon-Atropină).

— Pentru combaterea greţurilor şi vărsăturilor vor fi folosite Clordelazin, sau în caz de intoleranţă orală Plegomazin parenteral (are şi efect sedativ), Reglan (comprimate sau fiole), Emetiral (drageuri sau supozitoare), Torecan (drageuri sau fiole).

— Anemia neoplazică beneficiază uneori de preparate cu fier. În cazurile cînd hematopoeza devine insuficientă, pentru a compensa pierderile de sînge, se poate recurge şi la transfuzii de sînge.

Uneori au fost observate ameliorări ale unui ulcer malign printr-un tratament cu Carbenoxolon.

Chimioterapia şi radioterapia, singure sau asociate, influenţează uneori favorabil unele carcinoame gastrice avansate, ameliorînd simptomatologia, reducînd dimensiunile tumorii şi prelungind în unele cazuri durata de viaţă.

Citostaticele mai des folosite sînt 5-Fluorouracilul, ciclofosfamida (Endoxan) 1,3-(2-cloretil)-1 nitrosouree (BCNU), Mitomicina C. Rezultate favorabile au fost obţinute în 20—27% din cazuri după un tratament cu 5-Fluorouracil şi în circa 40% din cazuri după un tratament asociat BCNU+5 Fluorouracil.

Rezultatele unor asemenea tratamente sînt prezentate în tabelul următor după R. R. Auden şi J. A. Barrowman (1976).

Schema de dozaj	Nr. de cazuri	Rezultate favorabile	Autori
5-Fluorouracil 15 mg/kg/zi i.v. × 5 dacă este bine tolerat se continuă cu 7,5 mg/kg la 2 zile	54	20%	Brennanetal (1964)
	60	20%	Hurley (1964)
BCNU + 5-Fluorouracil: 1. BCNU 40 mg/m^2/zi, timp de 5 zile în fiecare a 6-a săptămînă 2. 5-Fluorouracil 10 mg/kg/zi, timp de 5 zile	34	41%	Kovach et al. (1974)

Reacţiile adverse observate după 5-Fluorouracil sînt reprezentate de greţuri, vărsături, mai rar tulburări ale hematopoiezei şi hemoragii din tumoarea ulcerată. Dozele mai mici (7,5—15 mg/kg) sînt mai bine tolerate.

Radioterapia convenţională este puţin eficace. Terapia cu megavolţi şi cu neutroni rapizi a permis aplicarea unor doze mai mari în tumori profund situate fără a provoca vărsături sau necroze cutanate. Cattrell ş.a. (1975) aplicînd neutroni rapizi în doză totală de 1440 rad. (corespunzînd la cca. 5000 rad. convenţionali) pe un lot de 39 bolnavi cu adenocarcinoame gastrice inoperabile, recidivate sau reziduale, a obţinut ameliorări simptomatice evidente privind durerile, disfagia, vărsăturile şi sîngerările şi în cîteva cazuri dispariţia tumorilor palpabile. Folosirea neutronilor rapizi este discutată şi în asociere cu gastrectomia totală.

7.2.6. HEMORAGIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ (HDS)

HDS este sîngerarea care se produce în zona de digestie peptică a tubului digestiv (cel mai frecvent în esofag, stomac, duoden şi jejunul proximal) şi se exteriorizează în special prin hematemeză şi melenă, sau numai melenă. În cazul unor sîngerări foarte abundente, cu un tranzit intestinal foarte rapid, bolnavul poate elimina prin rect sînge roşu. Pentru realizarea melenei, în intestinul superior trebuie să pătrundă cel puţin 50—80 ml sînge. Uneori şocul şi moartea consecutive hemoragiei digestive survin înainte de exteriorizarea sîngerării.

HDS este *mică*, cînd se pierd pînă la 250 ml sînge şi nu apar efecte sistemice.

HDS este *moderată*, cînd pierderea este între 250—1 000 ml, tensiunea arterială nu scade semnificativ, nu apar alte semne de tulburare circulatorie, concentraţia hemoglobinei rămîne peste 10 g%.

HDS este *mare* sau masivă, cînd pierderea depăşeşte 1 000 ml, sau 30% din volumul sanguin, cînd sîngerarea produce şoc, sau scăderea nivelului hemoglobinei în prealabil normal, la 8 g% sau mai puţin, sau cînd, pentru restabilirea constantelor vitale, necesită perfuzarea de 1 500 ml sînge sau mai mult.

Baze etiologice şi patogenice. În tabelul 7.I. prezentăm, după A. Bogoch, cauzele HDS pe diferitele segmente ale tubului digestiv, în ordinea frecvenţei.

Tabelul 7.1

Cauzele hemoragiei digestive superioare

1. Boli ale tubului digestiv
   1.1. Boli ale stomacului
      1.1.1. Varice esofagiene şi gastrice
      1.1.2. Sindrom Mallory-Weiss
      1.1.3. Esofagita şi ulcerul peptic esofagian
      1.1.4. Tumori maligne şi benigne
      1.1.5. Cauze diverse: manevre instrumentale (esofagoscopie, biopsie, dilataţii), corpi străini.

   1.2. Boli ale stomacului şi duodenului
      1.2.1. Ulcer cronic gastric şi duodenal
      1.2.2. Ulcer acut gastric şi duodenal
      1.2.3. Ulcer peptic anastomatic
      1.2.4. Gastrite acute erozive, hemoragice
      1.2.5. Tumori maligne
      1.2.6. Tumori benigne
      1.2.7. Hernia hiatală
      1.2.8. Prolapsul mucoasei gastrice în esofag sau duoden
      1.2.9. Diverticulii gastrici şi duodenali
      1.2.10. Traumatisme
      1.2.11. Corpi străini
      1.2.12. Sifilisul şi tuberculoza
      1.2.13. Ruptura unor vase sclerozate, hemoragii postoperatorii

   1.3. Boli ale intestinului subţire
      1.3.1. Tumori benigne şi maligne
      1.3.2. Ulcere jejunale şi ileale nespecifice
      1.3.3. Diverticul Meckel căptuşit cu mucoasă gastrică ectopică (aberantă)
      1.3.4. Afecţiuni inflamatorii, enterită necrozantă
      1.3.5. Ocluzia vasculară mezenterică
      1.3.6. Volvulus şi invaginaţia
      1.3.7. Sindromul Peutz-Jeghers

   1.4. Boli ale colonului proximal
      1.4.1. Diverticuloze
      1.4.2. Tumori benigne şi maligne
      14.3. Colita ulceroasă
      1.4.4. Ulcerul nespecific
      1.4.5. Granuloamele cronice nespecifice
      1.4.6. Tuberculoză, amebiază

2. Boli ale organelor învecinate
   2.1. Sînge înghiţit, provenit din gură, faringe, epistaxis, hemoptizie
   2.2. Boli ale căilor biliare, litiază, ulcer vezicular, tumori benigne şi maligne
   2.3. Boli pancreatice: pancreatita acută, abces pancreatic, cancer pancreatic
   2.4. Ruptura unui anevrism, abces, a unei tumori

3. Boli de sînge
   3.1. Policitemie
   3.2. Leucemie şi limfoame
   3.3. Anemie Biermer
   3.4. Purpure trombocitopenice şi trombopatice
   3.5. Purpura alergică
   3.6. Boala Willebrand-Jürgens
   3.7. Hemofilie
   3.8. Hipoprotrombinemia
   3.9. Fibrinogenopenia
   3.10. Purpura fibrinolitică

Tabelul 7.I (continuare)

4. Boli ale vaselor
  4.1. Telangiectazia ereditară hemoragică Osler
  4.2. Hemangiomul cavernos
  4.3. Alterarea ţesutului colagen şi conjunctiv:
    4.3.1. Pseudoxantoma elasticum (Sindromul Groenblad-Strandberg)
    4.3.2. Boala Ehlers-Danlos
  4.4. Sindromul Turner
  4.5. Sindromul Kaposi

5. Boli de sistem şi generale
  5.1. Amiloidoza
  5.2. Mielomul multiplu
  5.3. Sarcoidoza
  5.4. Panarterita nodoasă
  5.5. Uremia, infecţii, scorbut, infarct miocardic, insuficienţa cardiacă

Varicele esogastrice prin hipertensiunea portală, sînt responsabile pentru 10—20% din HDS. Factorii implicaţi în mecanismul intim al sîngerării ar fi:

— creşterea bruscă a presiunii venoase, prin efort fizic, tuse violentă etc.;

— traumatism prin alimente grosolane sau corpi străini, cu realizarea de eroziuni;

— esofagita, mai ales în prezenţa refluxului gastroesofagian;

— tulburări metabolice locale, prin deschiderea anastomozelor arteriovenoase, care, alături de stază, pot duce la necroză ischemică parietală.

Aproximativ 1/3 dintre cirotici sîngerează prin alt mecanism decît ruptura varicelor esofagiene: gastrită erozivă, ulcer gastroduodenal, ruptura unor angioame faringiene, tulburarea crazei sanguine, alterarea celui de-al treilea timp al hemostazei (scăderea protrombinei, proconvertinei, proaccelerinei, fibrinogenului, factorului hemofilic B), trombocitopenia secundară hipersplenismului, sau prin fibrinoliză, datorită diminuării inhibitorilor fiziologici ai plasmei (fibrinolizinei) produse de ficat.

Sindromul Mallory-Weiss furnizează 3—5% din HDS şi reprezintă ruptura mucoasei şi a submucoasei joncţiunii esogastrice, consecutivă distensiei bruşte a zonei respective prin: vărsături violente, efort de tuse, de defecare, stare de rău astmatic, crize de epilepsie, traumatisme abdominale. În toate aceste situaţii, presiunea intragastrică şi intraabdominală creşte pînă la 120—160 mm Hg, realizîndu-se o diferenţă mare faţă de presiunea intratoracală.

Elementul diagnostic esenţial constă în relatarea de către bolnav a unor vărsături cu conţinut gastric normal, urmate de vărsătura de sînge sau de melenă. Lungimea rupturii este de 1—4 cm, iar profunzimea de 0,1—1,2 cm.

Diagnosticul preoperator nu este posibil decît prin esogastroscopie sau/şi arteriografie selectivă.

Ulcerul gastric şi duodenal este cauza a 70—80% din HDS, hemoragia constituind complicaţia cea mai frecventă a ulcerului şi a doua cauză de deces.

Incidenţa cea mai mare a sîngerărilor ulceroase este în decada a 5-a la bărbaţi şi a 4-a la femei. Ulcerul sîngerează mai frecvent la femei decît la bărbaţi. Ulcerele gastrice sîngerează mai precoce şi mai frecvent în cursul evoluţiei lor decît cele duodenale, indiferent de sex.

Hemoragia poate fi prima manifestare a bolii la aproximativ 15% dintre bolnavi.

De obicei, sîngerarea ulceroasă este bruscă şi cedează spontan şi relativ repede. Cazurile clasice de ulcere hemoragice fatale au în antecedente 4—5 sîngerări scurte şi masive care au cedat spontan.

La majoritatea bolnavilor durerea dispare prompt, o dată cu apariţia hemoragiei. Persistenţa durerii după o hemoragie ulceroasă severă se însoţeşte, de obicei, de continuarea sîngerării şi denotă lipsa vindecării ulcerului.

Hemoragia ulceroasă poate avea ca sursă leziuni diferite:

a) Ulcere acute, în boli infecţioase acute, arsuri, leziuni cerebrale şi operaţii intracraniene, afecţiuni cardiace, intervenţii chirurgicale mari, traumatisme.

b) Ulcerele anastomotice (după gastrectomie parţială sau gastroenterostomie) sîngerează mai frecvent decît ulcerul gastric sau duodenal.

c) Ulcere cronice, gastrice sau duodenale, de obicei cu simptome caracteristice în trecut, sau înaintea hemoragiei.

Medicamentele ulcerogene (salicilaţi, ACTH, corticoizi. Fenilbutazonă, reserpină, anticoagulante, indometacina, acid niflumic) pot reactiva un ulcer vechi, sau pot determina apariţia unui ulcer acut, sau a unei gastrite erozive cu ulceraţii superficiale.

Hemoragia poate surveni prin mai multe mecanisme:

— cel mai frecvent prin penetrarea ulcerului într-un vas mare;
— sîngerarea din vase mici congestionate, înconjurînd ulcerul;
— sîngerare din vasele ţesutului de granulaţie din baza ulcerului;
— sîngerare dintr-o arteriolă sau venă mică.

Gastrita erozivă şi hemoragică realizează aproximativ 10% din HDS. De cele mai multe ori bolnavul nu are un istoric cu tulburări dispeptice.

Dintre factorii mai frecvent incriminaţi, cităm alcoolul, septicemiile, uremia, bolile infecţioase specifice, agenţii corozivi, unele medicamente şi fenomenele alergice.

Ingestia excesivă de alcool constituie, de departe, cauza cea mai frecventă.

Deseori, pentru realizarea unei gastrite hemoragice este necesară cumularea mai multor factori etiologici.

Endoscopia şi biopsiile efectuate în ultimii ani arată că pe lîngă leziunile de gastrită superficială, se întîlneşte frecvent şi gastrita cronică atrofică.

Baze clinice. Manifestările clinice ale HDS sînt în funcţie de severitatea hemoragiei, de cantitatea şi rapiditatea pierderii sanguine, de oprirea sau reapariţia sîngerării, de nivelul hemoglobinei înainte de hemoragie şi de afecţiunile asociate.

Fenomenele care survin — în care factorii individuali joacă un rol important — se datoresc *pierderii de lichide şi şocului hipovolemic.*

Sîngerarea ulceroasă se manifestă deseori prin senzaţia imperioasă de scaun, însoţită de ameţeli, slăbiciune marcată, senzaţie de frig, palpitaţii, transpiraţii, greaţă şi sete. Lipotimia poate surveni în timpul, sau după defecare.

Paloarea extremă a tegumentelor şi mucoaselor, răceala extremităţilor, petele cianotice ale membrelor, atestă severitatea hemoragiei, care nu poate fi apreciată imediat după sîngerare prin numărătoarea eritrocitelor, determinarea hemoglobinei, sau a hematocritului, valorile lor nemodificîndu-se semnificativ, datorită vasoconstricţiei reflexe şi a redistribuirii hematiilor.

Determinarea *volumului sanguin* poate furniza date mai precise şi utile privind severitatea sau continuarea hemoragiei.

Indicațiile cele mai utile în legătură cu gradul sîngerării sînt date de cifrele pulsului, ale tensiunii arteriale și ale presiunii venoase centrale, care permite transfuzia rapidă, fără riscul încărcării cordului.

Diagnostic. Nici un bolnav nu necesită mai multă individualizare ca cel cu hemoragie digestivă.

Se va căuta recunoașterea hemoragiei, confirmarea provenienței digestive a sîngelui pierdut, evaluarea importanței hemoragiei, determinarea sediului și precizarea cauzei sîngerării.

Depistarea precoce și exactă a cauzei sîngerării duce la o abordare mai rațională a tratamentului, influențează favorabil selectarea bolnavilor pentru chirurgia de urgență și scade mortalitatea.

Se susține din ce în ce mai mult utilitatea adoptării unor metode diagnostice mai „viguroase“ și mai agresive.

După culegerea unor date anamnestice — dacă este posibil — și după evaluarea imediată a stării clinice, conduita diagnostică ce se recomandă în fața unui bolnav cu HDS este în general următoarea:

1. *Intubarea esogastrică.* Sonda naso-gastrică este introdusă pînă în 1/3 inferioară a esofagului, în timp ce bolnavul bea apă rece. Concomitent se aspiră ușor cu o seringă. Dacă se obține sînge, atunci sediul hemoragiei poate fi stomacul, mai probabil esofagul, în absența regurgitațiilor. Dacă nu se obține sînge, sonda este trecută în stomac. Se va evacua conținutul gastric în totalitate și se va spăla stomacul cu ser fiziologic, sau apă cu gheață. Deseori simpla spălătură are ca urmare sistarea sîngerării.

2. *Examenul endoscopic esogastric* precoce sau imediat, este deosebit de util în evidențierea sindromului Mallory-Weiss, a eroziunilor gastrice acute și a gastritei hemoragice.

3. *Examenul radiologic baritat*, efectuat imediat după endoscopie sau în orele următoare, poate elucida etiologia HDS în 75—80% din cazuri.

Cînd examenul radiologic se asociază endoscopiei, leziunea poate fi identificată în 93—98% din cazuri.

Într-o unitate specializată aceste investigații pot fi efectuate în prima oră de la internare.

4. Unii autori insistă ca, acolo unde se poate, prima investigație să fie arteriografia selectivă, mai ales în hemoragiile digestive severe, care pun în pericol viața bolnavului.

În evaluarea inițială a bolnavului cu HDS trebuie să căutăm trei afecțiuni care pot avea un rol important în răspunsul bolnavului la manevrele de reanimare:

— infarctul miocardic mut, indus de sîngerarea bruscă;
— nefropatia cronică, nedepistată în prealabil;
— diabetul zaharat, nediagnosticat pînă în momentul hemoragiei.

Tratament. În orice HDS internarea este obligatorie, de preferință în secția de terapie intensivă.

I. *Tratamentul șocului hemoragic.* 1. Pentru a favoriza afluxul de sînge spre creier și celelalte organe vitale, bolnavul va fi așezat în decubit dorsal, fără pernă, în *poziție Trendelenburg.*

2. *Administrarea unui sedativ* (nu opiaceu care produce greață și vărsături), de preferat barbiturice sau Diazepam în injecție, dar la nevoie și Mialgin (meperidina) în doze de 50—100 mg la 4—6 ore.

3. *Transfuzia de sînge*, suficient de mare pentru a corecta șocul hipovolemic, constituie actul primordial în tratamentul HDS masive, indiferent dacă va constitui unica măsură terapeutică sau va fi doar un precursor al intervenției chirurgicale.

Greșeala cea mai frecventă constă în subestimarea cantității de sînge necesară pentru transfuzie și în administrarea sîngelui într-un ritm prea lent.

Cantitatea de sînge administrat se apreciază încă empiric. Se consideră că volumul sanguin normal este de 75 ml/kg corp și se calculează volumul sanguin normal al bolnavului.

Dacă șocul este moderat (TA mx. 70—90 mm Hg, AV = 110—130′, cu semne de hipovolemie, ca slăbiciune, paloare, tegumente reci și umede) se administrează 25—30% din volumul sanguin normal.

Dacă șocul este sever, cu Ta mx sub 70 mmHg, cantitatea inițială de sînge va fi de 40—50% din volumul sanguin normal. Răspunsul nesatisfăcător la acest tratament înseamnă continuarea sîngerării, sau o substituție inadecvată.

Efectul sîngerării masive în tubul digestiv este oarecum diferit de pierderea externă de sînge. În timpul trecerii prin intestin, din sînge se absorb cantități mari de apă și electroliți (dintr-un litru de sînge se absorb aproximativ 750 ml apă, 85 mEq sodiu și 35 mEq potasiu), ceea ce înseamnă că sîngele total nu este ideal pentru înlocuirea masei sanguine pierdute și că o parte din transfuzie trebuie să fie reprezentată de masă eritrocitară, pentru a preveni supraîncărcarea circulației, cu riscul edemului pulmonar.

Administrarea rapidă a unei cantități mari de sînge poate scădea temperatura la nivelul inimii pînă la apariția pericolului fibrilației ventriculare. Un alt motiv în favoarea încălzirii sîngelui în cazul unei administrări masive este acela al hiperkaliemiei. În timpul păstrării sîngelui, potasiul este eliberat din eritrocite și poate duce la hiperkaliemie, în special la bolnavii la care s-a resorbit și potasiul din sîngele digerat. Dacă sîngele este încălzit, o mare parte din potasiul eliberat se întoarce în eritrocite.

La cirotici trebuie administrat sînge proaspăt și vitamina K, deoarece unii factori ai coagulării sintetizați de ficat (protrombina, factorii VII, IX și X) sînt vitamina K — dependenți.

În legătură cu asocierea Calciului la transfuziile mari cu sînge conservat, părerile sînt împărțite. Unii susțin administrarea de 10 ml Calciu gluconic 10% pentru fiecare litru de sînge citratat, pentru a evita hipocalcemia cu tulburarea procesului de coagulare și intoxicația cu citrat. Citratul poate produce vasoconstricția patului vascular pulmonar și în cantități mari deprimă activitatea miocardică.

Alții consideră că sîngele citratat tulbură rareori mecanismele de coagulare și că administrarea intravenoasă de Calciu prezintă riscul fibrilației ventriculare.

Pînă la instituirea perfuziei cu sînge se perfuzează Dextran sau plasmă. În șocul sever se administrează vasoconstrictoare (v. Șocul).

4. *Prevenirea deshidratării și a dezechilibrului electrolitic*. După hemoragia masivă, mecanismele compensatorii pentru restabilirea volumului sanguin duc la o depleție de apă și electroliți a spațiilor extracelulare și celulare. Transpirația crescută survenind cu ocazia șocului hipovolemic și vărsăturile repetate duc, de asemenea la pierderea de Clor și Potasiu. Dacă mai adăugăm

şi pierderea insensibilă de apă — care pentru un adult este de aproximativ 800—1 000 ml/zi, reiese cît de atenţi trebuie să fim pentru a preveni deshidratarea şi pierderea de electroliţi, factori favorizanţi ai şocului şi ai insuficienţei renale, mai ales la vîrstnici.

Pentru prevenirea oligoanuriei datorită şocului se vor administra zilnic 2 500—3 000 ml lichide şi 10—20 g clorură de sodiu, administrate oral sau parenteral.

Administrarea de electroliţi se va face cu prudenţă la cirotici, care au tendinţa de a reţine sodiul.

5. *Prevenirea intoxicaţiei amoniacale* este necesară în hemoragiile digestive survenite la cirotici. Acţiunea bacteriilor asupra sîngelui din intestin produce cantităţi mari de amoniac, care prin anastomozele portocave ajung în circulaţia sistemică. Creşterea ureei sanguine, care însoţeşte frecvent hemoragia digestivă, furnizează, de asemenea, substratul pentru formarea de amoniac. În plus, alcaloza respiratorie şi metabolică (ultima asociată cu deficitul de potasiu), întîlnite frecvent în ciroza decompensată, potenţează toxicitatea amoniacului.

Intoxicaţia amoniacală poate fi prevenită sau diminuată prin evacuarea sîngelui din tubul digestiv şi aspirarea sîngelui din stomac.

Se administrează laxative şi se efectuează clisme înalte. La îndepărtarea mecanică a sursei de amoniac, care constituie aspectul cel mai important al tratamentului, se asociază administrarea de Neomicină (Negamicin) 3—4 g/zi, sau a altor antibiotice neresorbabile, peroral, sau prin clismă. Concomitent se va interzice aportul proteic alimentar. Clismele şi laxativele tind să crească deficitul potasic şi trebuie să fie însoţite de administrarea parenterală de clorură de potasiu.

6. În *sîngerarea prin varice esofagiene* se administrează substanţe care scad fluxul sanguin splanhnic şi presiunea în sistemul venos portal.

Vasopresina sau pituitrina (extrasă din hipofiza posterioară) administrată parenteral scade presiunea din sistemul port cu 8—13 mmHg. Scăderea se datoreşte vasoconstricţiei arteriolelor mezenterice, reducîndu-se astfel aportul sanguin către teritoriul splanhnic şi sistemul port. Se administrează 15—20 unităţi diluate în 30—100 ml ser clorurat fiziologic, sau glocozat izotonic şi se perfuzează în 10′—30′. Doza aceasta se repetă la 1—3 ore, efectul tratamentului fiind urmărit prin aspirarea conţinutului gastric. Administrarea se răreşte după 3—4 ore de la încetarea sîngerării. Dacă vasopresina este ineficientă după 3—4 doze, va fi abandonată în favoarea altui tratament.

Rezultate şi mai bune se obţin prin administrarea intraarterială selectivă în artera mezenterică superioară, fie de vasopresină (ritmul de administrare fiind de 0,1—0,4 unităţi/minut), fie de Adrenalină+Propranolol.

Vasopresina este contraindicată la coronarieni, datorită efectului său coronaroconstrictor.

Tamponamentul pneumatic cu sonda Sengstaaken-Blakemore a dat rezultate diferite în mîna diverşilor autori. Sonda va fi lăsată pe loc numai 6—12 ore, cel mult 24, datorită ulcerelor esofagiene prin compresiune ce le poate produce. Majoritatea autorilor subliniază inutilitatea şi chiar pericolul acestor sonde, a căror introducere favorizează inundaţia bronşică.

Repausul complet este necesar cel puţin 3 zile după HDS masivă. Dacă sîngerarea nu se repetă în primele 48 de ore de la internare, riscul ulterior al recidivei hemoragice este mult mai mic.

În general repausul se va menţine aproximativ două săptămîni, cu excepţia bătrînilor sau a celor cu afecţiuni respiratorii cronice, la care este de dorit o mobilizare cît mai precoce.

Regimul alimentar. Deoarece agresiunea clorhidropeptică constituie un factor cauzal sau adjuvant în multe cazuri de HDS, inclusiv varice esofagiene, se va prescrie un regim alimentar antiulceros.

Nu există nici o dovadă că mesele mici, administrate precoce, ar creşte probabilitatea unei noi hemoragii care survine la aproximativ 25% dintre bolnavii internaţi. Ele sînt utile în hemoragiile ulceroase (Meulengracht).

Antiacidele nu sînt obligatorii dacă nu există dureri. Dacă bolnavul este cunoscut ca un hipersecretor, sau dacă durerile ulceroase persistă după hemoragie, tratamentul antiacid are un rol important. Alternarea trisilicatului de magneziu cu hidroxidul de aluminiu face ca tranzitul intestinal să fie menţinut normal. Anticolinergicele nu sînt necesare.

În ultimii ani numeroase hemoragii gastrice au fost tratate prin *electrocoagulare intragastrică* cu ajutorul fibroscopului.

Indicaţiile tratamentului chirurgical în HDS masivă:

1. Cînd şocul nu poate fi stăpînit după transfuzia a 2 litri de sînge, sau mai mult.
2. Cînd hematocritul, tensiunea arterială şi alura ventriculară nu pot fi menţinute cu 500 ml sînge total, administrat la fiecare 6—8 ore.
3. Cînd hemoragia nu poate fi stăpînită după 48 de ore de tratament conservator adecvat.
4. Apariţia unei a doua hemoragii masive în cursul aceleiaşi internări.
5. Hemoragie masivă survenind după vîrsta de 55 de ani.
6. Prima hemoragie masivă dintr-un ulcer cronic cunoscut şi tratat corect.
7. A doua hemoragie masivă de cauză necunoscută.

În cazul unui ulcer, intervenţia de elecţie constă în sutura-ligatura transfixiantă a vasului care sîngerează, cu vagotomie şi piloroplastie, indiferent dacă ulcerul este gastric sau duodenal, obţinîndu-se o mortalitate mai mică decît prin gastrectomie subtotală cu îndepărtarea ulcerului care sîngerează.

Cînd gastroscopia a evidenţiat un *ulcer gastric acut*, intervenţia va fi evitată, cu excepţia hemoragiei persistente sau recidivante. În majoritatea cazurilor acest ulcer va răspunde la tratamentul medical.

În hemoragia prin varice esofagiene intervenţia va consta în anastomoză portocavă. Contraindicaţia absolută pentru intervenţie este decompensarea hepatică parenchimatoasă şi renală severă.

La bolnavii cu funcţiile hepatocelulare alterate se practică o intervenţie mai simplă: ligatura transesofagiană a varicelor.

Indicaţiile tratamentului chirurgical în HDS moderată:

1. Orice sîngerare dintr-o suspiciune de neoplazie, indiferent de operabilitatea leziunii şi de vîrsta bolnavului.
2. Orice sîngerare de cauză necunoscută, dacă au fost excluse tulburările coagulării şi dacă tubul digestiv a fost examinat (radiologic, endoscopic şi, eventual, arteriografic).
3. Prima sîngerare dintr-un ulcer cronic, la un bolnav care a depăşit 50 de ani, sau a treia sîngerare la un bolnav mai tînăr.

4. Orice HDS recidivantă după un episod de hematemeză, dacă varicele esofagiene și tulburările coagulării au fost excluse.

5. A doua sîngerare dintr-un ulcer acut de stress, sau accentuarea sîngerării dintr-un ulcer de stress în cursul tratamentului conservator.

7.2.7. STOMACUL OPERAT

Deși în chirurgia stomacului un loc important îl ocupă intervențiile pentru un cancer gastric, suferințele stomacului operat apar mai mult după intervențiile pentru un ulcer gastric sau duodenal. Cum în ulcer tratamentul chirurgical este necesar pentru 25—30% din bolnavi și cum acesta modifică profund anatomia și fiziologia stomacului, este de așteptat ca într-un număr de cazuri să apară tulburări consecutive intervenției. Frecvența la bolnavii operați a unor asemenea tulburări este apreciată la 10—20%, marea majoritate apărînd după rezecțiile gastrice. Un număr mai redus sînt semnalate după vagotomie ca și după gastroenteroanastomoză, care nu se mai practică astăzi decît ca intervenție de necesitate.

Sindromul Dumping precoce, întîlnit la 10—15 din rezecații gastrici, este cea mai frecventă tulburare a stomacului operat, putînd apare și după piloroplastie sau gastroenteroanastomoză. El este constituit din simptome cardiovasculare, digestive și nervoase ce apar la un interval de 20—30 minute după ingestia de alimente.

Baze patogenice. Complexul de simptome este atribuit unei evacuări accelerate a stomacului și umplerii rapide a anselor jejunale proximale cu alimente hiperosmolare. Prezența acestora în jejun provoacă un aflux de lichid din vase spre lumenul intestinal, care destinde jejunul și poate fi atît de mare, încît reduce volumul de plasmă circulantă cu 15—30%. Excitația osmotică, creșterea de presiune intraluminală și hipovolemia declanșează pe cale simpatică un reflex vasomotor și eliberarea de substanțe vasoactive (serotonină, kinine, catecholamine) care produc simptomele. Sindromul poate fi reprodus experimental prin distensiunea jejunului, sau prin scăderea volumului de sînge circulant.

Baze clinice. Tulburările apar la 20—30 minute după ingestia de alimente și sînt reprezentate de: senzație de plenitudine și greutate epigastrică, greață sau vărsături, tendință la diaree, amețeală pînă la lipotimie, palpitații, tahicardie, paloare, slăbiciune generală, transpirații. Simptomele se ameliorează repede sau dispar, dacă bolnavul se așează în poziția orizontală.

Tratament. Sindromul se ameliorează, sau dispare de obicei, dacă sînt respectate următoarele prescripții dietetice și generale: prînzuri mici și repetate, cu evitarea alimentelor cu activitate osmolară mare (glucide concentrate, dulciuri, băuturi îndulcite, supe de carne) și a lichidelor consumate în timpul meselor, evitarea alimentelor prea fierbinți sau prea reci și a laptelui, a poziției culcate după mese. Dacă prescripțiile de mai sus nu sînt suficiente se pot încerca, uneori cu folos anticolinergice (Scobutil, Neopepulsan), Distonocalm sau Propranolol (20—40 mg), fenotiazine (Clordelazin), înainte de mese. Se va căuta o carență de fier care accentuează simptomele și dacă există, va fi tratată cu preparate de fier.

În cazuri rare, cînd tratamentul medical este ineficace, se recurge la o reintervenție chirurgicală care are ca scop să realizeze o întîrziere a pasajului alimentelor din stomac în jejun (strîmtorare a stomei, transformarea unei rezecţii de tip Reichel—Polya într-una de tip Billroth I, interpunerea unui segment de jejun sau de colon între bontul gastric şi duoden). Tipul de operaţie este stabilit în raport cu situaţia anatomică constatată intraoperator.

Sindromul Dumping tardiv (Hipoglicemia postrezecţie) este de 8—10 ori mai rar decît precedentul, cu care poate uneori coexista. El apare la 1—4 ore de la ingestia de alimente, în special după consumul de băuturi îndulcite şi are acelaşi tablou clinic ca şi sindromul Dumping precoce, la care se adaugă senzaţia de foame şi tremuraturile caracteristice stării de hipoglicemie.

Sindromul este atribuit unei hipoglicemii tardive, determinate de un hiperinsulinism reactiv temporar, indus de o hiperglicemie iniţială. Tratamentul este asemănător cu cel al sindromului precoce. Apariţia tulburărilor este în general prevenită de mese mici repetate, cu un conţinut redus de glucide. Se poate administra Tolbutamid 0,5 g cu 1/2 oră înainte de masă. Dacă tulburările persistă, o ingestie de alimente sau de zahăr le face să dispară, astfel încît este indicat ca pacientul să poarte totdeauna la dînsul cîteva bucăţi de zahăr.

Ulcerul peptic este cea mai gravă complicaţie după operaţiile de stomac. El apare la 25—30 % din bolnavi cu gastroenteroanastomoză şi la 1—5%, după gastrectomie şi vagotomie. Ulcerul peptic apare numai atunci cînd secreţia gastrică acidă mai persistă, datorită de obicei unor erori tehnice, sau cînd bolnavul nu respectă indicaţiile de viaţă şi de regim prescrise după operaţie.

Simptomele principale sînt reprezentate de dureri vii aproape continui, localizate mai jos, în epigastru sau periombilical, cu iradieri spre stînga, sau în spate, puţin influenţate de alimente şi alcaline şi de hemoragii frecvente. Alte complicaţii sînt penetraţia sau perforaţia în viscere, cu formare de fistule (fistule gastrocolice), sau în cavitatea peritoneală cu producerea unei peritonite. Diagnosticul este precizat de examenul radiologic şi de cel gastroscopic. Tratamentul medical este eficient numai într-un număr redus de cazuri. El va folosi toate măsurile principale indicate în tratamentul ulcerului: repaus la pat, regimul alimentar (atenţie la lapte care este în genere rău tolerat de bolnavii cu stomac rezecat), interzicerea completă a fumatului, alcoolului şi cafelei.

Ca tratament medicamentos, se poate recurge la produsele obişnuite (alcaline, anticolinergice), la acetazolamidă (Ederen, Ulcosilvanil), sau la Cimetidină cu care se pot obţine uneori succese evidente.

Dacă tratamentul medical nu a avut efect, este necesară reintervenţia chirurgicală, care va fi diferită, în raport cu tipul primei intervenţii. În cursul reintervenţiei se va examina cu atenţie pancreasul (eventualitatea de adenom insular, cauză a sindromului Zollinger-Ellison). În cazurile în care tratamentul chirurgical nu este indicat, se poate încerca iradierea cu raze Röntgen a ulcerului (1800—2000 r în 10 şedinţe), cu care se pot obţine uneori rezultate bune, datorită scăderii pînă la dispariţie a secreţiei de HCl.

Sindromul de ansă aferentă este o complicaţie rară care apare numai după gastrectomiile de tip Billroth şi se caracterizează prin dificultatea de evacuare a ansei aferente, în care se acumulează alimente sau secreţii biliopancreatice în cantităţi mari care destind ansa.

Se descriu două tipuri: tipul I se datoreşte unei tehnici greşite de construire a gurei, care permite alimentelor să treacă din stomac în ansa aferentă și tipul II în care tranzitul și evacuarea secrețiilor bilio-pancreatice sînt împiedicate sau îngreuiate de existența unei stenoze a ansei, produsă de diverse cauze (cudare, bride, stenoză cicatriceală ulceroasă în vecinătatea gurii de anastomoză). În ambele tipuri acumularea de alimente sau secreții digestive (pînă la 1 1/2 litru) în ansa aferentă și distensia ei provoacă simptomele caracteristice: greață și senzație de greutate sau de distensie epigastrică, la 1/2—2 ore după masă, care crește progresiv și ajunge la un paroxism, întrerupt de vărsături bilioase pure (Tip II, sau cu resturi alimentare Tip I) evacuatoare, după care tulburările încetează brusc, pentru a reapare după o altă masă. Datorită stazei, pot apare și infecții ale ansei aferente, ale căilor biliare, anemii, sau o malabsorbție a grăsimilor alimentare. Proliferarea de bacterii în ansa aferentă hidrolizează acizii biliari conjugați, tulburînd digestia grăsimilor.

Tratamentul este la început medical: mese mici cu reducerea lichidelor, anticolinergice (Scobutil, Neopepulsan), Reglan. Dacă el este ineficace, se reintervine fie pentru corectarea gurii de anastomoză, fie pentru înlăturarea obstacolului care stenozează ansa, sau cînd aceasta nu este posibilă se practică o enteroanastomoză Braun cu vagotomie.

Stările carențiale după rezecțiile gastrice. Modificările profunde pe care gastrectomiile subtotale sau totale le produc în anatomia și fiziologia stomacului, cu răsunet asupra întregului aparat digestiv, creează condiții favorabile pentru apariția de tulburări în resorbția și folosirea de către organism a unor factori alimentari indispensabili pentru buna sa funcționare, cum sînt grăsimile, unele vitamine și electroliți. Ca urmare și în raport cu intensitatea acestor tulburări, se pot constitui stări carențiale, care interesează un singur sau mai mulți din factorii alimentari amintiți. Asemenea stări se întîlnesc la aproape o treime din rezecații gastrici. Tabloul clinic al acestor stări carențiale este similar cu cel al bolilor care au la bază carențele respective (anemie Biermer, anemie feriprivă, steatoree etc.).

Carența de fier apare relativ frecvent, în special la femei și se datorește reducerii suprafeței mucoasei gastrice și a secreției de HCl, scurt-circuitării duodenului (în rezecțiile cu anastomoză gastro-jejunală), trecerii accelerate a alimentelor prin intestinul proximal, condiții care reduc resorbția fierului în organism. Carența de fier se manifestă în aceste cazuri printr-o anemie de tip feripriv.

Tratamentul constă în administrarea de fier per oral, care este resorbit satisfăcător: Glubifer 2—3 comprimate pe zi, de preferință nu după mesele principale, ci după ingestii mici de alimente. Tratamentul durează cîteva luni, pînă la normalizarea valorilor hemoglobinei și încărcarea cu fier a depozitelor de fier din organism.

În cazurile în care administrarea per orală de fier nu este tolerată, sau nu ameliorează valorile hemoglobinei, se va recurge la administrarea intravenoasă (Fier zaharat). Administrarea de fier este indicată și cu caracter preventiv, la femeile gastrectomizate (o tabletă Glubifer pe zi, 2—3 luni pe an) și în special în perioada menstrelor (o tabletă Glubifer pe zi) și a menopauzei.

Carența de vitamină B_{12} *și acid folic* sînt rar întîlnite după gastrectomiile parțiale. O anemie megaloblastică de tip parabiermerian apare însă aproape constant, ca o urmare tardivă a gastrectomiilor totale, dacă nu se face un tratament substitutiv preventiv. Apariţia tardivă a anemiei se datorește faptului că organismul posedă o rezervă de 1 000—2 000 γ vit. B_{12}, cu care își poate acoperi nevoile zilnice, care sînt de 1,5 γ o perioadă lungă de timp.

Carenţa de acid folic, rar întîlnită, este responsabilă de o parte din anemiile macrocitare ce apar după rezecţiile gastrice. Anemiile prin carenţă de acid folic se pot asocia şi cu carenţa de fier, în care caz în frotiul de sînge se recunosc 2 populaţii eritrocitare: macrocite cu încărcare hemoglobinică normală şi microcite ciu hipocromie globulară. Tratamentul acestor anemii constă în administrarea factorului deficitar: Vit. B_{12} în anemiile megaloblastice parabiermeriene şi acid folic (15 mg pe zi) singur, sau asociat cu fier, în anemiile macrocitare.

După gastrectomiile totale este util ca din al doilea an să se facă un control hematologic la 6 luni, pentru a depista de la început o anemie magaloblastică prin carenţă de vit. B_{12} şi a o trata.

Deficitul de calciu şi Vitamină D. În urmările îndepărtate ale gastrectomiilor a fost semnalată într-o proporţie de cca. 10% apariţia de osteoporoze sau de osteomalacii, însoţite de hipocalcemii, hipofosfatemii şi de o creştere a fosfatazei alcaline în ser. Ele se constituie încet şi se datoresc unei carenţe de calciu produsă de scurt-circuitarea duodenului şi de formarea abundentă de săpunuri de calciu (cînd există şi o steatoree), precum şi de tulburări în resorbţia vitaminei D_2 liposolubile. Pentru prevenirea acestor stări este utilă supravegherea radiologică (osoasă) a rezecaţilor, începînd din al 8—10-lea an după rezecţie.

Tratamentul constă în administrarea îndelungată de calciu, vitamină D_2, asociată cu anabolizante (Decadurabolin, Decanofort, Clortestosteron, Naposim).

Steatoreea şi malabsorbţia se întîlnesc relativ frecvent, dar sînt de obicei prea puţin importante pentru a produce manifestări clinice. În patogenia steatoreei intervin mai mulţi factori: tranzit alimentar accelerat în intestinul subţire cu asincronism al intervenţiei secreţiei pancreatice, care adesea este şi insuficientă, modificări atrofice ale mucoasei intestinale, infecţii bacteriene ale intestinului subţire. Steatoreea este pusă în evidenţă prin determinări cantitative ale lipidelor în fecale (uneori se elimină pînă la 25% din grăsimile ingerate) şi prin teste cu corpi graşi marcaţi cu iod radioactiv (trioleină, acizi graşi). Cînd este importantă, steatoreea se manifestă prin scaune mai bogate în grăsimi şi pierderea în greutate.

Steatoreele se asociază uneori şi cu malabsorbţii proteice, cu hipoalbuminemie importantă, sau glucidice, în care uneori glicemia scade la cîteva ore după prînz, putînd provoca un sindrom Dumping tardiv.

Tratamentul în steatoreele cu manifestări clinice constă în administrarea intermitentă a unor antibiotice cu spectru larg (Tetraciclină, Cloramfenicol) în cure de 2 g pe zi de 4—5 zile, repetate la intervale de 2—3 luni). Acestea pot produce uneori o remisiune a bolii, sau o sedare a fenomenelor de infecţie intestinală, al cărei rol în producerea sau întreţinerea steatoreei este cunoscut (bacteriile prezente în intestinul subţire hidrolizează acizii biliari conjugaţi). Regimul va fi sărac în grăsimi şi bogat în proteine, cu completare substitutivă de fermenţi pancreatici. Dacă tratamentul medical nu este eficace şi steatoreea este importantă şi are repercusiuni asupra stării generale (slăbire, astenie), se recurge la tratamentul chirurgical, care constă de obicei în transformarea unei operaţii de tip Billroth II în Billroth I, cu interpoziţia unei anse intestinale, la care se poate asocia şi o vagotomie.

Un sindrom pluricarenţial se poate constitui rareori (1%) după o gastrectomie, complicată de obicei ulterior cu un sindrom de ansă aferentă, sau cu o fistulă gastro-colică. În aceste cazuri, condiţiile anatomo-fiziologice anormale şi infecţia intestinală generează tulburări complexe de maldigestie şi malabsorbţie, cu apariţia de steatoree sau de sprue şi de carenţe multiple de: Vitamină B_{12}, acid folic, Vitamină PP, vitamine A, D, E, K, cu manifestările clinice corespunzătoare.

Tratamentul, în asemenea cazuri necesită pe lîngă regimul alimentar adecvat, antibiotice (Tetraciclină sau Cloramfenicol), corectarea substitutivă a factorilor deficitari şi o intervenţie chirurgicală pentru suprimarea cauzei sau cauzelor care au generat sindromul.

7.3. BOLILE INTESTINULUI

Prof. dr. R. PĂUN

7.3.1. DIAREEA

Diareea, evacuare frecventă de fecale lichide sau moi, este o tulburare de tranzit intestinal întîlnită în numeroase stări şi boli intestinale şi extraintestinale. În raport cu modul de debut, tabloul clinic şi evoluţia, elemente care influenţează şi tratamentul, diareele se împart în două grupe: diareele acute şi diareele cronice.

Baze etiologice. Cauzele numeroase ale diareelor sînt cele care precizează şi diferenţiază tratamentul. Principalele cauze sînt următoarele:

— Infecţii acute şi cronice. Unele dintre acestea se întîlnesc frecvent: salmonele, shigelle, clostridium perfringens, stafilococi, escherichia Coli patogeni, virusuri, amebe; altele rare: giardia, balantidium coli, candida albicans, b. Koch, vibrion holeric, clostridium Welchii, bacillus Anthracis.

— Paraziţi: strongiloizi, ankilostome, tricocefali, ascarizi, oxiuri, trichina (în perioada acută), etc.

— Toxice: mercur, antimoniu, arsenic, unele specii de ciuperci.

— Medicamente: antibiotice, laxative şi purgative, coleretice, Colchicina, Digitala, Rauwolfia, Guanetidina, antihelmintice (Tiabendazon), citostatice, Difenilhidantoin, Indometacin, biguanide antidiabetice.

— Alergeni alimentari.

— Factori endocrini: hipertiroidism, boala Addison, diabet, adenom insular (S. Zollinger-Ellison), carcinoid intestinal, carcinom al celulelor C din tiroidă.

— Factori neuro-psihici: emoţii, distonie neurovegetativă (diaree nervoasă).

— Procese inflamatorii intestinale: colita ulceroasă, boala Crohn, enterocolite, rectite, sigmoidite, diverticulite.

— Tumori intestinale: carcinom, limfosarcom, polipoză.

— Ischemii acute şi cronice intraabdominale: infarct mezenteric, angină abdominală.

— Amiloid intestinal.

— Uremie (diaree de eliminare).

— Maldigestia: anaclorhidrie şi achilie gastrică, insuficienţă pancreatică exocrină.

— Malabsorbţia: steatorei, sprue, celiakie, boala Whipple, fistule şi anastomoze digestive, rezecţii întinse de stomac sau de intestin.

— Abuzurile alimentare, alimentele bogate în celuloză, băuturile reci pot provoca sau contribui la producerea unor diarei.

Baze patogenice. Conţinutul normal în apă al fecalelor, care cîntăresc pe zi 100—200 g, este de 60—80%. În diarei cantitatea de fecale creşte de obicei peste 200 g şi conţinutul lor în apă ajunge pînă la 95%. Excesul de apă se datoreşte unei resorbţii insuficiente de apă în intestin, astfel că diareea poate fi considerată ca o „malabsorbţie a apei".

Tabelul 7.II

Bilanţul de lichide gastro-intestinal (după K. Ewe)

Secreţie endogenă	Aport exogen
1 000 ml. salivă 2 000 ml. suc gastric 400 ml. bilă 1 000 ml. suc pancreatic 2 000 ml. secreţie jejunală 600 ml. secreţie ileală	2 000 ml. lichide pe zi
7 000 ml/24 ore	2 000 ml

Resorbţie intestinală
8 000 ml. în intestinul subţire
900 ml. în colon

Eliminare

100 ml. fecale	1 000 ml. urină	900 ml. Perspiratio insensibilis

Surplusul de apă din fecale provine din:

— Secreţie activă a mucoasei intestinale produsă de substanţe *endogene*: acizi biliari, prostaglandine, hormoni digestivi (gastrina, secretina, colecistokinin-pancreozimina), sau substanţe de tip hormonal, cum sînt GIP (polipeptid inhibitor gastric) şi VIP (polipeptid vasoactiv intestinal), sau *exogene* cum sînt diverse toxine bacteriene. Mecanismul comun prin care acţionează aceste substanţe constă în activarea adenilatciclazei din membrana celulelor mucoasei, care catalizează transformarea 5'—Adenosinfosfatului în AMP ciclic. Creşterea concentraţiei AMP ciclic în celulele mucoasei determină o creştere importantă a secreţiei de lichid şi electroliţi în lumenul intestinal.

În diareele infecţioase, două mecanisme deosebite produc eliminările apoase: a — într-o serie de infecţii (holeră, forme neinvazive de infecţii cu *salmonelle* şi *Esch. Coli)* diareea este apoasă, nesanguinolentă şi se datoreşte acţiunii unor enterotoxine produse de germenii respectivi, care stimulează adenilatciclaza şi cresc AMP ciclic în celulele mucoasei intestinale;

b. — în alte infecţii (dizenteria cu *Shigelle*, forme invazive de infecţii cu salmonelle sau *Esch. Coli* (suşele 0 28, 0 129, 0 136, 0 143, 0 144), germenii respectivi pătrund în mucoasă pe care o lezează şi provoacă diarei muco-sanguinolente; *Shigella dysenteriae* produce însă şi o enterotoxină care activează adenilatciclaza provocînd în ileon secreţii de lichide şi electroliţi holeriforme. Şi alţi germeni care provoacă diarei (virusuri enteropatogene, stafilococ auriu, clostridium perfringens) acţionează prin mecanismele descrise mai sus.

— Creşterea permeabilităţii epiteliului intestinal, care permite unei părţi din lichidele resorbite prin mucoasă să se elimine în lumen prin Kitt-substanţa intercelulară (aşa-numitele „tight junctions"), devenită mai permeabilă. În acest cadru intră diareele produse de acizii biliari, care în afara inhibării resorbţiei determină şi un flux de lichid prin mucoasă în lumenul intestinal, cele produse de acizi graşi hidroxilaţi (tip acidul ricinolic, principiul activ al oleului de ricin), sau de unele laxative cum sînt compuşii difenolici (Fenolftaleina, Oxiphenisatin), sau derivaţi antrachinonici din purgativele vegetale.

— Aflux de apă şi electroliţi din vase în lumenul intestinal, cînd sînt prezente substanţe osmotic active, provenite din alimente nedegradate enzimatic (maldigestie), sau neresorbite (malabsorbţie). Acestea sînt de obicei fragmente cu 2—4 atomi C, rezultate din hidroxilarea de către bacterii a hidrocarbonatelor ajunse nedegradate în colon (diaree osmotică).

Pierderile importante de lichide şi electroliţi care au loc în unele boli cu scaune diareice numeroase provoacă tulburări, uneori grave dezechilibre hidroelectrolitice (exicoză, şoc hipovolemic).

Tratament. În practică diareele se prezintă sau ca un episod, sau ca o boală acută sau ca o afecţiune cronică.

7.3.1.1. DIAREELE ACUTE

Diareele acute mai frecvent întîlnite sînt cele din toxiinfecţiile alimentare (salmonele, stafilococi), dizenteria bacteriană şi diareele postantibiotice; mai rare sînt holera, tifoida, cărbunele intestinal, dizenteria amebiană, intoxicaţiile cu diarei (arsenic, mercur, ciuperci).

Toxiinfecţiile alimentare sînt frecvent întîlnite şi apar adesea în colectivităţi, după mese cu alimente alterate şi infectate (cantine, nunţi etc.). Ele se manifestă, după o incubaţie variabilă de la ingestia alimentelor (6—48 ore pentru salmonele, cîteva ore pentru stafilococi) cu tabloul clinic al unei gastroenterocolite acute: greţuri, vărsături, dureri abdominale adesea sub formă de colici, scaune diareice, uneori cu sînge, în număr variabil (pînă la 20—40), febră, alterarea stării generale. În formele grave pot apărea tulburări hidroelectrolitice importante (exicoză, şoc). Boala durează 4—5 zile.

Tratamentul constă în repaus la pat, suprimarea alimentaţiei, sau dacă este tolerat, regim cu lichide (supe de legume filtrate, ceai de mentă neîndulcit), corectarea pierderilor de lichide şi electroliţi şi pentru dureri anticolinergice, sau Tra. anticholerină 15—20 picături de 2—3 ori/zi. În formele mai severe este necesară spitalizarea şi administrarea de antibiotice: Cloramfenicol 50 mg/kg, sau Ampicilină 4 g/zi.

Dizenteria bacteriană este caracterizată clinic prin scaune diareice cu sînge şi mucus, dureri abdominale şi febră. În formele grave apar tulburări hidroelectrolitice, astenie. Tratamentul constă în repaus la pat sau spitalizare, regim hidric, medicaţie simptomatică şi preparate chinoleinice: Saprosan, Mexaform, 4 compr./zi. În formele mai severe se pot administra sulfamide (Septrin 2 × 2 compr./zi) sau antibiotice: Cloramfenicol, Tetraciclină (0,5 g la 6 ore), Ampicilină (1 g × 4 /zi).

Febra tifoidă are un debut insidios şi mai rar brusc, cu frisoane şi febră şi evoluează obişnuit în trei stadii:

— Stadiul prodromal (primele 7 zile), cu indispoziţie, cefalee, tuse, dureri în membre şi abdominale, constipaţie sau diarei, vărsături, temperatura creşte progresiv.

— Perioada de stare (al doilea septenar): stare generală alterată, febra se stabilizează în platou, diarei fetide cu aspect de piureu de mazăre, abdomenul este meteorizat, cu petele lenticulare caracteristice (apar din ziua 7—10), splenomegalie moderată. Bolnavul este nemişcat, apatic, adinamic (stare tifică).

— Perioada de defervescenţă (al treilea septenar), în care starea bolnavului se ameliorează, temperatura scade progresiv timp de 7—10 zile, manifestările digestive şi splenomegalia retrocedează. La 1—2 săptămîni de la normalizarea temperaturii pot apare recăderi. În cazurile netratate pot apărea complicaţii grave: hemoragii sau perforaţii intestinale; complicaţii mai rare sînt: tromboflebite, arterite, colecistite, miocardite, pneumonii, meningite, psihoze, retenţii de urină.

Tratamentul cuprinde măsuri generale şi specifice.

Măsuri generale: spitalizare, repaus strict la pat pînă în convalescenţă regim uşor digerabil, la început lichid, apoi sub formă de pireuri, bogat în calorii (3 000—4 000 calorii), corectarea pierderilor de lichide şi electroliţi (perfuzii cu glucoză sau levuloză), igienă atentă a cavităţii bucale, profiaxia escarelor cu băi, masajul regiunii dorsolombosacrate, pernă de cauciuc. Ca medicaţie simptomatică pentru tratarea diareelor se poate recurge la Carbonat de Calciu 2—4 linguriţe pe zi, sau Carbonat de Bismut (colorează în brun fecalele). În stările grave se administrează corticoizi: Hemisuccinat de Hidrocortizon 100 mg i.v. la 8 ore, sau 30—60 mg Prednison per os/zi, iar în colapsul grav 100—200 mg Supercortizol în perfuzie, asociat cu analeptice, vasculare (Noratrinal, Angiotensin).

Măsuri specifice: antibioticul cel mai eficace este Cloramfenicolul, care se administrează pentru a preveni o reacţie Herxheimer, în modul următor: în prima zi 1 g (0,25 g × 4) şi în zilele următoare pînă la defervescenţa febrei 2 g (0,5 × 4). Tratamentul durează peste 3 săptămîni şi va fi făcut sub control sanguin săptămînal (Cloramfenicolul poate da agranulocitoze). Recăderile eventuale care apar după încetarea tratamentului, vor fi tratate tot cu Cloramfenicol în doze mai mici.

Dizenteria amebiană are un debut insidios şi mai rar acut şi se manifestă prin scaune diareice în număr mare (5—50 pe zi), brune cu mucus şi sînge, cu tenesme, dureri abdominale, febră moderată şi neregulată. Evoluţia bolii este cronică cu remisiuni şi recidive şi în cursul ei pot apare complicaţii: abcese hepatice şi mai rar pulmonare sau cerebrale, hepatite, perforaţii intestinale.

În *tratamentul* amebiazei se folosesc trei categorii de medicamente: unele cu acţiune pe amebele intestinale, altele care au acţiune şi asupra florei intestinale patogene şi o a treia categorie, care atacă numai amebele extraintestinale.

În dizenteria amebiană, pe lîngă repausul la pat şi un regim hipercaloric bogat în proteine şi cu glucide reduse, se administrează medicamente din prima categorie, asociate cu sulfamide, antibiotice sau preparate arsenicale: Cifoform 3 comprimate a 0,25 g pe zi, timp de 14 zile, asociat cu Tetraciclină 0,250 g × 4 pe zi, 4—7 zile, sau cu Paromomicină, după care se poate administra Carbarson 0,25 g × 3/zi, 7—10 zile, sub control atent deoarece preparatul poate produce manifestări toxice (greţuri, vărsături, dureri abdominale, diarei, febră).

În dizenteria acută rezultate bune dă Metronidazolul în doze mari: 3 comprimate de 250 mg × 3/zi, timp de 5 zile. Eficienţa tratamentului trebuie controlată prin examene repetate ale fecalelor, după 2 săptămîni de la încetarea tratamentului. Dacă se descoperă încă amebe, se instituie o nouă cură de Cifoform asociat cu Oxitetraciclină sau Eritromicină, după care se reface controlul scaunului şi un examen rectoscopic. Dacă acestea sînt negative, vor fi făcute cîteva controale coprologice şi restoscopice, după 3 şi 6 luni.

În abcesele hepatice amebiene se administrează Emetină, Clorochin, Cifoform sau Metronidazol. Emetina se face în doze de 1 mg/kg (maximum 65 mg) în injecţii i.m. sau s.c., timp de 10 zile, sub un control riguros al aparatului cardiovascular (puls, tensiune, ekg), deoarece este toxică pentru miocard, pacientul păstrînd repaus strict la pat. Mai puţin toxică este Dehidroemetina, în doză de 1,5 mg/kg corp în injecţii i.m. sau s.c., timp de 10 zile, fără a depăşi doza totală de 1 g. Clorochina se administrează în doză de 0,400 g × 3 pe zi, timp de 2 zile, urmată de 0,400 g/zi, timp de 14—20 zile.

Diareele care apar după cure cu antibiotice cu spectru larg (tetracicline, Cloramfenicol, peniciline cu spectru larg, Lincomicina) se datoresc distrugerii florei intestinale normale şi proliferării, care nu mai este contracarată de această floră, a unor germeni rezistenţi la antibioticele respective şi care devin în noile condiţii create deosebit de virulenţi. Agenţii principali ai acestor diarei sînt stafilococul auriu, proteusul, klebsiella, enterococi, pseudomonas, levuri. Afecţiunea, care este de fapt o enterocolită acută, apare între a 2—8-a zi de tratament cu antibiotice (de obicei tetracicline), cu scaune diareice numeroase, adesea sanguinolente şi stare generală alterată uneori toxică. Formele grave realizează un sindrom holeriform, care în absenţa unui tratament imediat poate avea o evoluţie mortală. Alteori tulburările sînt minime (discomfort digestiv, balonare, scaune păstoase mai numeroase, prurit anal), sînt tenace şi dacă nu sînt identificate durează mai multe luni. Tratamentul constă, pe lîngă măsurile generale, în administrarea unor antibiotice faţă de care germenul în cauză este sensibil: Oxacilină (3 g/zi), Eritromicină (1,6 g—2 g/zi) pentru stafilococi şi Stamicin 2 drajeuri × 3/zi, cînd agentul etiologic este Candida. Coprocultura şi antibiograma indică tratamentul cel mai adecvat.

O diaree particulară a fost semnalată uneori în cursul tratamentului cu Negamicină administrată preoperator, sau într-o comă hepatică, în scopul sterilizării intestinului. Diareea se datoreşte unei malabsorbţii, în special pentru grăsimi şi dispare după suprimarea antibioticului.

Cunoaşterea acestor complicaţii a terapiei cu antibiotice impune măsuri preventive: prescrierea corectă şi urmărirea în cursul tratamentului, consum de iaurt, administrare de bacili lactici. Sindromul holeriform impune măsurile adecvate de reechilibrare hidroelectrolitică, iar în caz de tendinţă la colaps, administrarea de Hemisuccinat de hidrocortizon în perfuzie.

În diareele infecţioase de cauză neprecizată conduita terapeutică este în general următoarea:

I. Criterii de internare: febră peste 39°, deshidratare importantă, scaune diareice mucopurulente, o diaree nemodificată terapeutic după 3—4 zile, prezenţa unor afecţiuni de însoţire (ex. pneumonie).

II. Măsurile terapeutice nespecifice vor consta din: repaus la pat (ev. izolare) regim cu zeamă şi mucilagii de orez, cacao cu apă, lichide abundente (ev. în perfuzie), preparate de belladonna (Foladon) sau Scobutil.

III. Chimioterapie antiinfecţioasă: a) în forme mai uşoare Saprosan 3—4 comprimate pe zi, sau Furazolidon 4 comprimate pe zi; b) în forme mai grave, în spital: Ampicilină-Gentamicină, sau Cloramfenicol-Gentamicină.

7.3.1.2. DIAREELE CRONICE

Apar în cursul a numeroase afecţiuni intestinale, endocrine, nervoase, a stărilor de maldigestie şi malabsorbţie etc. Tratamentul acestor diarei cuprinde măsurile terapeutice comune folosite în diarei şi măsuri de tratament etiologic sau patogenic al afecţiunii de bază (v. bazele etiologice ale tratamentului).

O menţiune trebuie făcută pentru cîteva afecţiuni cronice însoţite de diarei.

Enterocolitele cronice au adesea o etiologie infecţioasă cu agenţi patogeni variaţi: *E. Coli*, b. *Protaeus*, enterococi dublată uneori de factori favorizanţi, sau de întreţinere: ingestia de alimente şi băuturi reci, uzul prelungit de laxative sau purgative, care reprezintă uneori factorul etiologic principal; alteori ele sînt consecinţa unei digestii gastrice insuficiente (ca în diareele gastrogene).

Bolnavii au dureri abdominale, scaune diareice puţin numeroase, slăbesc. În cadrul acestor enterocolite se poate constitui un *sindrom de fermentaţie* intestinală, frecvent întîlnit în zonele în care baza alimentaţiei este formată din hidrocarbonate făinoase (pîine, mămăligă, cartofi) şi constituit din balonări, flatulenţă, scaune moi cu caracter de fermentaţie, reacţie acidă prin creşterea acizilor organici, prezenţă de amidon (intra- şi extracelular), toate apărînd, sau intensificîndu-se după ingestia de alimente fermentescibile (lapte, făinoase, legume şi fructe crude). El se datoreşte ajungerii în colon a unor glucide nedigerate din diverse cauze (insuficienţă pancreatică, deficit de lactază şi de dizaharidaze, accelerarea tranzitului în intestinul subţire); din degradarea acestor glucide în colon şi mai ales în cec de către flora de fermentaţie, care în aceste condiţii proliferează abundent, rezultă o serie de produse, unele activ osmotice, care provoacă un aflux de lichide şi electroliţi în lumenul colic, altele acide, care irită peretele intestinal, stimulîndu-i peristaltismul, altele în fine de natură gazoasă.

Mai rar se poate constitui un *sindrom de putrefacţie*, cu o simptomatologie mai redusă, dar cu fecale caracteristice. El se datoreşte unei digestii insuficiente a proteinelor (deficit de digestie gastrică, pancreatică sau intestinală), dar este întîlnit şi în inflamaţiile cecului în care producţia de mucus abundent favorizează proliferarea florei de putrefacţie. Fecalele au reacţie alcalină şi conţin fibre musculare nedigerate cu striaţiile şi nucleii păstraţi, iar în insuficienţele de digestie gastrică (achilii gastrice, anaclorhidrii) apar şi fibre conjunctive nedigerate.

Tratamentul comportă măsuri comune enterocolitelor cronice şi măsuri specifice în raport cu etiologia lor şi cu sindromul dispeptic prezent. Ca măsuri comune sînt de reţinut:

— regimul alimentar „de cruţare intestinală", în care sînt permise supele de carne şi de legume strecurate, carnea, brînzeturile fermentate, pîinea uscată sau prăjită în felii subţiri şi bine mestecată, ouă, unt şi ulei (proaspete), legume fierte, piersici, mere coapte sau în compot puţin îndulcit, ceaiuri. Vor fi evitate legumele şi fructele crude, laptele dulce, aluaturile dospite proaspete, grăsimile prăjite, condimentele, alcoolurile, băuturile şi alimentele reci.

— pentru calmarea durerilor, aplicarea de comprese alcoolizate abdominale (1—2 ori pe zi) şi la nevoie anticolinergice şi antispastice (Scobutil, Neopepulsan, Lizadon), ceai contra colicilor Nr. 2 Plafar.

În sindromul de fermentaţie se prescriu:

— Regim alimentar asemănător cu cel menţionat mai sus: în formele mai severe tratamentul se începe cu un repaus de două pînă la trei zile la pat, în care timp se dau supe de carne, ceaiuri calde (de mentă, muşeţel), sau ceai anticolitic, antidiareic Plafar, fără zahăr, sau îndulcite cu zaharină, după care în zilele următoare se introduc treptat întîi alimente nefermentabile: carne slabă (rasol sau grătar), telemea, ouă, unt, ulei, şi apoi alimente ce conţin glucide: pîine uscată sau prăjită în felii subţiri, paste făinoase, orez, calciu-griş şi după 4—6 săptămîni legume şi fructe fierte. La prînz este permis un pahar de vin roşu taninat.

— Antiseptice intestinale pe bază de chinoleină: Saprosan, Mexaform, Intestopan (3—4 comprimate/zi, timp de 7—10 zile), în cure ce se pot repeta după 4—6 săptămîni.

— Fermenţi digestivi: Triferment, Cotazym, Festal, Nutrizym (1—2 comprimate după mesele principale). Preparatul Mexase asociază Mexaformul cu fermenţi digestivi (3 comprimate/zi după mese).

— Carbonatul de Calciu 3—6 linguriţe/zi, la distanţă de mese, poate fi util în cazurile cu scaune diareice frecvente.

În sindromul de putrefacţie, regimul alimentar va fi la început sărac în proteine, care se vor introduce treptat, asociindu-se cu fermenţi digestivi, iar în caz de achilie gastrică sau anaclorhidrie şi cu Acidopeps (un comprimat în apă, înaintea, sau în timpul meselor).

7.3.1.3. SINDROAMELE DE MALASIMILARE

Baze etiopatogenice. Sindroamele de malasimilare digestivă se însoţesc frecvent de diarei cronice. În cadrul lor distingem două categorii de sindroame:

— *Sindroamele de maldigestie* datorită unor tulburări a fazei intraluminale a digestiei, cu degradări incomplete ale grăsimilor, proteinelor şi glucidelor. Ele se datoresc unor deficite totale sau parţiale a producţiei de enzime digestive, sau de bilă şi pot fi deci gastrogene, pancreatogene şi hepato-biliare.

— *Sindroamele de malabsorbţie* denumite şi sindroame Sprue, se datoresc unor tulburări de resorbţie ale produselor de digestie în cursul transportului lor prin musoasa intestinală.

Principalele sindroame de malasimilare sînt prezentate în raport cu bazele etiologice şi patogenice de tratament în tabelul următor (după K. Soergel, 1977) (Tab. 7.III).

Tabelul 7.III

Principalele sindroame de malasimilare	Observaţii
1. *Insuficienţă pancreatică exogenă*	CEHSB* normal
— Pancreatită cronică	predominant la alcoolici
— Tumori sau rezecţii de pancreas	
— Hipoplazie	
— Mucoviscidoză	
— Stări carenţiale izolate	Enterokinază, lipază
2. *Deficit intraluminal de săruri biliare*	CEHSB tulburat
Rezecţii de ileon, ileită	Boala Crohn
— Flux biliar micşorat	Icter obstructiv, hepatopatii grave
— Tratament cu colestiramină	Peste 12 g pe zi
— Sindrom Zollinger-Ellison	Precipitarea săruriior biliare şi inactivarea lipazei datorită pH-ului coborît intraluminal
— Proliferare bacteriană excesivă în jejun	Stenoze, fistule, diverticuli Sclerodermie, dermatomiozită
3. *Tulburări ale membranei în perie (plăcuţei striate)*	Uneori secundare unor afecţiuni din grupa 4.
— Intoleranţă la lactoză	Deficit de lactază; rară ca problemă clinică izolată
— Intoleranţă la zaharoză	Deficit de zaharază-izomaltază; rară
— Intoleranţă la trehaloză	Deficit de trehalază; f. rară; intoleranţă la ciuperci
— Intoleranţă la glucoză-galactoză	Malabsorbţie a glucozei şi galactozei; ereditară; rară.
— Boala Hartnup	Pelagră cu aminoacidurie prin lipsă de resorbţie a triptofanului
— Cistinuria	Tulburare de transport intestinal a cistinei şi a aminoacizilor bazici
4. *Afecţiuni ale intestinului subţire*	CEHSB tulburată în afectarea ileonului
— Sprue netropical (celiakie)	Intoleranţă la gluten (cel mai frecvent); unele cazuri răspund numai la corticoizi.
— Sprue tropical	În sud-estul Asiei, insulele Caraibe, rar în Africa

---

* CEHSB = Circuitul entero-hepatic al sărurilor biliare; dacă nu este tulburat, resorbţia vitaminelor liposolubile este normală sau aproape normală.

Tabelul 7.III (continuare)

Principalele sindroame de malasimilare	Observaţii
— Dermatita herpetiformă	Malabsorbţie uşoară sau absentă
— Kwashiorkor	arenţă alimentară de proteine
— Rezecţii largi sau bypass-uri ale intestinului subţire	
— Boala Crohn	Poate duce şi la stază, cu proliferare bacteriană
— Terapie cu raze şi cu citostatice	Enterită postiradiaţie
— Limfom intestinal primar	
— Boala lanţurilor α	
— Hipogamaglobulinemii	Mucoasă normală pînă la mucoasă atrofică
— Boala Whipple	Rară, de obicei la bărbaţi
— Gastroenterită cu eozinofile	Boli atopice
— Alergie la proteine	Lapte, proteină de soia; la copii
— Jejunită negranulomatoasă	Rară, corticoid-sensibilă
— Boli vasculare	Amiloidoză, lupus, arterite
Deficit de Vit. B_{12} şi ac. folic	Macrocitoză în mucoasa intestinală
— Parazitoze	Lambliază, Ankilostomiază, Strongiloidoză Coccidioză
— β Lipoproteinemie	F. Rară, uşoară statoree, acantocitoză, retinită pigmentară
— Enteropatia exudativă	
5. *Reacţii adverse medicamentoase*	
— Neomicina	>6 g pe zi. Precipită sărurile biliare, inactivează lipaza, lezează mucoasa intestinală
— Colestiramina	
— Purgative	Malabsorbţie uşoară, în caz de abuz
— Difenilhidantoina	Scade resorbţia de calciu
— Corticoizi	Reduc resorbţia de glucoză, aminoacizi, calciu, apă, săruri
6. *Sindroame neclasificabile*	
— Operaţii pe stomac	Tulburarea evacuării gastrice
— Steatoreea diabetică	Asociată cu neuropatie şi diarei
— Hipertiroidism	
— Hipoadrenalism	Rareori steatoaree uşoară
— Hiperparatiroidism	

Sindroamele de malabsorbţie se datoresc unor variate procese localizate la nivelul intestinului subţire, organul principal al resorbţiei. În sprue netropical la adulţi şi celiakia la copii, cauza este intoleranţa la gluten, în care componenta antigenică este gliadina, polipeptid prezent în diferite cereale, nu însă în porumb şi orez. În Sprue tropical cauza principală este o tulburare a resorbţiei de acid folic.

Baze clinice. Defectele de absorbţie produc diverse tulburări: diaree cu fecale abundente, deschis colorate, grăsoase, astenie, pierdere în greutate, anemie, tetanie, osteomalacie, deficienţe vitaminice (B_{12}, acid folic, A, D, E, K) cu manifestări clinice corespunzătoare, tulburări ale creşterii şi dezvoltării normale la copil. Unul din semnele cele mai constante este eliminarea crescută de grăsimi în fecale (peste 5—7 g în 24 ore), fapt care a făcut ca sindromul de malabsorbţie să fie denumit adesea şi cu termenul de steatoree.

În *Sprue tropical* semnul principal este diareea cu scaune frecvente la început, apoase, apoi moi, abundente, spumoase, de culoare deschisă, grăsoase, agravată după ingestia de grăsimi. Alte semne sînt: scăderea în greutate, anemia de obicei macrocitară, crampe abdominale şi musculare, glosită, ragade comisurale, edeme.

În *sprue netropical* (sprue nostra) simptomele sînt independente de tulburările de resorbţie a grăsimilor, proteinelor, glucidelor, vitaminelor, apei.

În *celiakia şi enteropatia glutenică la copii*, deşi boala începe în prima copilărie, semnele clinice apar mai tîrziu şi se pot manifesta prin infantilism, nanism, rahitism şi alte carenţe vitaminice.

Deficitele enzimatice sînt reprezentate în principal de deficitul de dizaharidaze, care poate fi primar sau secundar. Cel mai frecvent deficit primar de dizaharidază este *deficitul de lactază*. În acest caz lactoza din lapte nu mai este degradată şi resorbită şi ajunge în porţiunile distale ale intestinului, unde prin acţiunea unor bacterii este desfăcută, cu producerea de acid lactic şi alţi acizi organici, care prin efect osmotic provoacă diareea. Deficitul de lactază se manifestă din primii ani ai vieţii, are adesea un caracter familial, determinat probabil genetic şi este întîlnit cu frecvenţă crescută la anumite populaţii: negri, australieni, greci, indieni. Mai rare sînt deficitele congenitale de enzime care produc intoleranţe la glucoză-galactoză şi la zaharoză-izomaltoză. Deficitele secundare de dizaharidaze au fost observate în colonul iritabil, enterita regională Crohn, colita ulcerohemoragică, sprue, lambliază, boala Whipple, după gastrectomii, rezecţii de intestin, după unele medicamente (Neomicină, Colchicină), iradieri cu raze X şi energii înalte. Scaunele sînt diareice, acide (conţin mult acid lactic), cu pH 4,5—6. Tulburările se agravează după administrarea pe gură a zaharului în cauză (lactoză, glucoză, galactoză etc.).

Un sindrom de malabsorbţie poate fi întîlnit mai rar în *boala Whipple* (lipodistrofie intestinală, cu infiltrate de macrofage încărcate cu glicoproteine în ţesuturile limfatice ale intestinului şi mezenterului), amiloidoza intestinală, fistule gastro- şi enterocolice, boala Crohn, colita ulceroasă, limfoame sau limfangiectazii congenitale care obstruează limfaticele intestinale etc.

Tratament. În unele sindroame de malabsorbţie există tratamente specifice, cum sînt de exemplu cele ce vizează etiologia: înlăturarea laptelui în deficitul de lactoză, a glutenului în sprue netropical şi celiakie, a unor medicamente (Neomicină, Tetraciclină, biguanide etc.), substituţia de fermenţi pancreatici în insuficienţele pancreatice. În alte cazuri (boala Whipple, sindromul de ansă aferentă, tuberculoza intestinală, boala Crohn), un tratament antiinfecţios bine condus poate realiza ameliorări evidente.

În *sprue tropical* regimul trebuie să fie hipercaloric, hiperproteic şi sărac în grăsimi. Medicaţia de bază este acidul folic 15—20 mg/zi, în primele 3—5 zile intramuscular, apoi pe gură timp de 4—6 săptămîni. La încheierea tratamentului este utilă administrarea de Tetraciclină 250 mg × 3—6 ori/ /zi, timp de 5—7 zile. După obţinerea remisiunii se poate continua cu 5 mg acid folic pe zi încă o perioadă mai lungă de timp. În caz de anaclorhidrie sau achilie gastrică, se va administra acid clorhidric (Acidopeps, Acidolpepsin) şi vitamină B_{12} 50 γ i.m. săptămînal şi după obţinerea remisiunii, la 2—3 săptămîni. Prezenţa unei anemii hipocrome impune un tratament cu fier pe gură (Glubifer). Existenţa unor deficite polivitaminice face necesară administrarea de vitamină B_1 (100 mg), Riboflavină (5 mg) şi vitamină PP (100 mg) zilnic, timp de 2—4 săptămîni. În cazurile în care cu tratamentele menţionate nu se obţine o ameliorare, este justificat un tratament parenteral cu corticosteroizi care pot creşte resorbţia principiilor alimentare la nivelul tubului digestiv. Unii bolnavi pot beneficia de un tratament cu antibiotice; Tetraciclină 1 g/zi, timp de 7—14 zile, sau în caz de eşec Cloramfenicol 2 g/zi, timp de 5 zile.

Sprue netropical şi celiakia sînt influenţate favorabil, pînă la dispariţia simptomelor, prin excluderea glutenului din alimentaţie; în acest scop vor fi suprimate complet grîul, secara, orzul şi ovăzul şi făinurile respective. Ele vor fi înlocuite cu orez, porumb, cartofi, zeamil, fosfarin, făină de soia. Răspunsul la acest tratament este mai rapid şi mai complet la copii (celiakie), la care mucoasa intestinală îşi poate recăpăta aspectul normal. Acest tratament va fi continuat indefinit. Regimul va fi hipercaloric, bogat în proteine şi sărac în grăsimi, fără lapte dulce. (v. regimul fără gluten p. 383).

În raport cu carenţele existente, se administrează vitamină K (deficit de protrombină), vitamină D_3 50 000—200 000 U, şi Gluconat sau Lactat de Calciu 4—6 g pe zi (hipocalcemie tetanie), fier (anemie hipocromă), vitamină B_{12} 50 γ i.m. săptămînal, acid folic 10—15 mg pe zi (anemie macrocitară).

În cazurile care nu răspund la acest tratament, se poate încerca un tratament cu corticosteroizi (20—30 mg Prednison/zi). Dacă acesta dă rezultate favorabile el va fi continuat, asociat cu anabolizante (Decadurabolin Decanofort), Calciu şi vitamină D_3; în caz contrar el va fi suprimat, deoarece prelungirea sa poate agrava osteopatia existentă, prin acţiunea sa decalcifiantă.

În *deficitul de lactază*, tratamentul constă în suprimarea din alimentaţie a laptelui şi a preparatelor în a căror compoziţie intră laptele (iaurt, kefir, lapte bătut, ciocolată, pîine şi alte aluaturi, budinci, creme şi sosuri pregătite cu lapte).

În *boala Whipple*, administrarea de antibiotice cu spectru larg (Tetraciclină) poate produce ameliorări remarcabile, sau chiar vindecări care îi modifică prognosticul, altădată rezervat, sau sever. Pentru unele sindroame de malabsorbţie (fistule intestinale, boală Crohn avansată, sindrom de ansă aferentă, sindrom Zollinger-Ellison, colestaze extrahepatice, neoplasme, unele enterite de iradiere), singurul tratament eficace este cel chirurgical.

Pentru unele sindroame de malabsorbţie care nu beneficiază de un tratament specific se va recurge la o terapie simptomatică:

— Regim sărac în grăsimi (30 g/zi) şi bogat în proteine (100—150 g/zi), mai ales animale, cu evitarea laptelui (pentru compensarea deficitului caloric, proteinele sînt cel mai bine tolerate). Grăsimile cu acizi graşi nesaturaţi accentuează adesea diareea, iar glucidele provoacă adesea în colon un sindrom de fermentaţie cu formare de acizi graşi cu lanţuri scurte. Sînt utili acizii graşi cu lanţuri mijlocii care au mai multe avantaje:

sînt hidrolizaţi de lipaza gastrică şi pot fi resorbiţi în stomac, astfel că pot fi folosiţi în rezecţiile de intestin şi în insuficienţa pancreatică;

sînt hidrolizaţi uşor şi de lipaza pancreatică;

nu necesită pentru resorbţie prezenţa de săruri biliare.

— Substituţie de fermenţi digestivi: Triferment, Trizim, Cotazym, Nutrizym, Festal; fermenţii pancreatici sînt îndeosebi utili în insuficienţele pancreatice exocrine ce apar după pancreatectomii totale sau parţiale, sau în cursul pancreatitelor cronice. Pentru a aprecia mai bine eficacitatea preparatelor de fermenţi pancreatici este util a se cunoaşte conţinutul lor în pancreatină. Unele preparate conţin pînă la 500—800 mg pancreatină pe doză. (Pentru compensarea unei pancreatectomii totale sînt necesare 6—10 g pancreatină/zi).

— medicaţie de substituţie în raport cu carenţele clinice sau de laborator existente: Calciu, Potasiu, Fier, vitamine hidrosolubile (B_{12}, acid folic, complex B, C, D_3) şi liposolubile (A, E, K);

— hormoni anabolizanţi: Decadurabolin, Decanofort, Clortestosteron acetat, Naposim.

Diareea colagenă apare în unele sindroame de malabsorbţie, în special în afectările intense ale ileonului (boală Crohn), rezecţii de ileon şi se datoreşte resorbţiei deficitare la nivelul ileonului a acizilor biliari care ajung în colon, unde datorită afinităţilor pentru apă şi sare provoacă ieşirea acestora în lumenul intestinal. Această diaree este favorabil influenţată printr-un tratament de lungă durată cu Colestyramină, rezină schimbătoare de anioni, ce se administrează în doze de 3—4 g/zilnic. În cursul acestui tratament pot apare şi unele efecte secundare: accentuarea steatoreei, reducerea şi mai importantă a resorbţiei vitaminelor liposolubile, fixarea eventuală de către Colestyramină a unor medicamente: corticoizi, Tetraciclină, Luminal, Aspirină, Fenilbutazon, clorotiazide.

Rezecţiile întinse de intestin subţire se însoţesc frecvent de steatoree. Rezecţiile de intestin proximal sînt urmate de tulburări metabolice mai reduse; tulburări mai importante de resorbţie apar numai după rezecţiile întinse şi în acest caz folosirea în alimentaţie de acizi graşi cu lanţuri mijlocii este indicată. În rezecţiile de intestin distal, în special rezecţia unei porţiuni de pînă la 1 m din ileon, apare adesea o steatoree care nu depăşeşte 20 g/zi şi un deficit de vitamină B_{12}. Steatoreele pînă la 15 g/zi nu necesită un tratament deosebit. Este însă necesară o terapie de substituţie cu vitamină B_{12} 200 γ i.m. la 1—2 luni şi administrarea de săruri de Potasiu (1—3 g/zi), vitamină D (3 000—60 000 u.i. pe zi, în raport cu întinderea rezecţiei) şi pînă la 10—20 g Gluconat de Calciu/zi. Tratamentul cu vitamină D se face numai sub controlul Calciului seric.

7.3.2. CONSTIPAŢIA

Frecvent întîlnită în practica medicală, constipaţia se traduce printr-o evacuare întîrziată, sau o eliminare de fecale de consistenţă crescută. Ea este uneori o afecţiune de sine stătătoare *(constipaţie primitivă sau constipaţie habituală)*, alteori reprezintă un simptom al unei alte boli *(constipaţie secundară, simptomatică)*.

Numărul şi simptomele evacuărilor în limitele normalului variază de la la persoană la persoană. Dacă în mod normal majoritatea persoanelor au o singură evacuare în 24 ore, de obicei dimineaţa, unele persoane au obişnuit 2 evacuări în aceeaşi zi, iar altele un scaun la 2 zile.

Consistenţa crescută a scaunului de constipaţie se datoreşte unei resorbţii crescute de apă în segmentele de colon în care tranzitul este întîrziat, astfel că în final scaunul este mai puţin hidratat (70—60 %), faţă de hidratarea scaunului normal, care este în medie de 75—80%.

Elemente de fiziologie a colonului și a defecației. În cadrul motilității intestinului gros se disting:

— Tonusul, stare de tensiune a peretelui colic, întreținută de o scurtare a fibrelor circulare.

— Mișcările de segmentare, prin care datorită unor contracții ale musculaturii circulare pe o întindere de 2—2 1/2 cm și unei scurtări a bandeletelor colice (musculatura longitudinală), se produc diviziuni ale colonului numite haustrații. Ele permit o malaxare a materiilor fecale și favorizează resorbția de apă.

— Mișcările de propulsie, unde largi, unice, care apar de 3—4 ori pe zi, în cursul cărora un segment întreg de colon, de 20 — 25 cm se contractă, transportînd în cîteva secunde o parte din conținutul colonului pe 1/3 — 1/4 din lungimea acestuia.

Motilitatea colonului este influențată de:

— Influențe psihice (oprirea voită a defecației, de ex. din lipsă de timp).

— Sistemul nervos vegetativ: simpaticul inhibă motilitatea și contractă sfincterele, iar parasimpaticul are acțiuni inverse.

— Sistemul endocrin: tiroida regularizează tonusul și motilitatea, parathormonul, insulina, secretina, posthipofiza, prostaglandina E cresc motilitatea, adrenalina inhibă tonusul.

— Contracțiile mușchilor abdominali și ai diafragmului (Sport)

— Activitatea corporală, care mărește propulsia colică.

— Ingestia de alimente, care provoacă reflexul gastrocolic (posibil prin eliberare de gastrină I).

Defecația este rezultatul unor acțiuni musculare și neuroreflexe. Conținutul colic se acumulează în sigmoid, unde stagnează 6—8 ore, în care timp are loc și o resorbție de apă, care îngroașă fecalele. Prin declanșarea unui reflex condiționat, sau sub acțiunea altor factori: ingestia de alimente (reflex gastro-colic), de băuturi, trecerea din poziția orizontală în ortostatism, se produce o contracție a întregului colon, inclusiv sigmoidul, care împinge masa de fecale pînă în rect, care este în mod normal gol. Masa de fecale exercită o presiune în interiorul și pe pereții rectului, care atunci cînd depășește cca. 50 mm Hg, determină relaxarea sfincterului intern (nesupus voinței), cu apariția nevoii de defecație. În această fază, dacă condițiile externe permit defecația, subiectul își relaxează voluntar sfincterul extern și aceasta are loc datorită contracției sincrone a ridicătorilor anali și sacrococcigienilor, a mușchilor peretelui abdominal și diafragmului. Aceste contracții cresc presiunea intraabdominală la 100—250 mm Hg, provoacă o scurtare a ampulei rectale și masa de fecale este evacuată.

Baze etiologice și patogenice. Constipația secundară (simptomatică) are următoarele principale cauze:

— Schimbarea modului de viață: repausul la pat prelungit, călătorii mai îndelungate cu trenul sau automobilul, sedentarismul, schimbarea de localitate.

— Regimul alimentar sărac în reziduuri, aportul insuficient de lichide, excesul de orez, carența de potasiu și de complex B.

— Reflexe patologice, cu punct de plecare din diverse organe bolnave: ulcer gastric și duodenal, apendicită, litiază biliară și urinară, anexite, afecțiuni ale prostatei. Numeroase afecțiuni anorectale: anorectite, tromboze și tromboflebite hemoroidale, fisuri anale, abcese perianale, provoacă o constipație prin contractură reflexă a sfincterului anal.

— Deficitul de secreţie biliară şi diskineziile biliare hipotone, mai frecvente la femei.

— Tulburări endocrine: hipotiroidismul generează frecvent o constipaţie hipotonă; insuficienţa suprarenală, diabetul, hiperestrogenismul şi hipoparatiroidismul se pot însoţi de constipaţie.

— Graviditatea, prin reducerea activităţii corporale, compresiuni produse de uterul gravid, modificări ale alimentaţiei, influienţe hormonale.

— Tulburări de formă şi poziţie a colonului: dolicocolon, megacolon, ptoză.

— Jenare mecanică a tranzitului colic prin: obstrucţii parţiale (stenoze tumorale sau inflamatorii pe colonul stîng sau rect), aderenţe inflamatorii sau postoperatorii, hernii, corpi străini, compresiuni extrinsece ale lumenului colic prin: tumori abdominale, chisturi de ovar, uter gravid, retroversie uterină etc. Slăbirea musculaturii peretelui abdominal, eventraţiile pot constitui şi ele un factor mecanic în producerea unei constipaţii.

— Abuzul de laxative şi purgative, clismele repetate, unele medicamente: atropină, codeină, papaverină, morfina şi celelalte opiacee, unele psihotrope (Diazepam, Napoton), folosirea prelungită a diureticelor saluretice (pierderi de potasiu), carbonatul de calciu, hidroxidul de aluminiu, folosite prelungit, produc încetinirea tranzitului colic.

— O constipaţie secundară poate fi întîlnită în unele boli ale măduvei (tabes, sindromul de coadă de cal), meningite, saturnism, rupturi de perineu, afecţiuni care provoacă durere la defecaţie (discopatii), porfirii, în stările depresive. Marele număr şi varietatea cauzelor care pot genera o constipaţie secundară impun un examen complet al bolnavului, al obiceiurilor sale, regimului său alimentar, al diverselor sale organe şi aparate (ex. neurologic, urogenital, anorectal etc.), completat cu un tranzit baritat şi un examen rectosigmoidoscopic.

Mai frecventă decît constipaţia secundară este *constipaţia primitivă* sau *habituală*, tulburare funcţională cronică de sine stătătoare a colonului. Observaţiile clinice şi mai ales examenul radiologic au permis descrierea unor forme de constipaţie primitivă în raport cu sediul şi tipul predominant al tulburării funcţionale colice.

Principalele forme ale constipaţiei primitive sînt:

1. Constipaţia prin întîrziere a tranzitului colic şi 2. Constipaţia prin tulburare de evacuare a rectului.

Examenul radiologic, indispensabil în toate cazurile de constipaţie, arată că în prima, întîrzierea de tranzit poate fi situată la nivelul cecoascendentului (constipaţie dreaptă), a colonului stîng (constipaţie stîngă), care se însoţeşte adesea de tulburări, mai ales cînd apare în cadrul colonului iritabil cu componentă spastică şi uneori pe întreg colonul.

Constipaţia prin tulburări de evacuare rectală, denumită şi dischezie rectală sau constipaţie proctogenă, este cea mai frecventă (85—90% din cazurile de constipaţie primitivă), se întîlneşte cu precădere la femei şi are un istoric lung, începutul ei datînd din copilărie sau tinereţe. Ea produce relativ puţine tulburări (jenă rectală sau pelviană moderată) şi poate fi recunoscută prin faptul că masa de fecale, care traversează fără întîrziere colonul, se acumulează în ampula rectală unde stagnează timp îndelungat. Tactul digital, care descoperă ampula rectală (normal goală) plină cu fecale indurate, este de obicei suficient pentru a diagnostica dischezia rectală. În această formă, reflexul de defecație este abolit și bolnavul nu mai are senzația nevoii de defecație, chiar cînd ampula rectală este destinsă de fecale. Tulburarea funcțională rectală fiind cronică, se poate propaga cu timpul în sens proximal, ajungînd să intereseze uneori tot colonul. Examenele radiologice au pus în evidență și tulburări ale tonusului și mai ales ale motilității intestinului gros, permițînd descrierea de constipații hipotone-hipokinetice. Hipoperistaltismul colic este atribuit unei scăderi a excitabilității plexului lui Auerbach. În unele forme diskinetice un rol important îl au spasmele colice datorite unei hiperexcitabilități vagale.

Baze clinice. Constipația primitivă evoluează uneori din copilărie sau din tinerețe, adeseori fără nici o tulburare subiectivă; alteori apar diferite simptome: senzație de greutate sau plenitudine abdominală, anorexie, gust rău în gură, limbă saburală, cefalee, indispoziție, dificultate de concentrare. Uneori fecalele indurate provoacă leziuni mecanice în regiunea sfincteriană, sub formă de mici eroziuni ale mucoasei, care fac dureroasă defecația și prin contracții reflexe ale sfincterului accentuează constipația. În unele cazuri se produc anorectite, fisuri anale, hemoroizi, tromboflebite hemoroidale, care determinînd contracții sfincteriene, provoacă uneori fragmentarea fecalelor și eliminarea acestora sub formă de mici concrețiuni rotunde, însoțite de tenesme. O mențiune aparte trebuie făcută pentru tulburările ce apar ca urmare a unor medicații abuziv folosite: carențe de potasiu și sodiu (abuz de laxative și purgative), dureri abdominale, congestie pelviană (purgative antrachinonice). În constipațiile secundare simptomele sînt determinate de boala de bază.

Baze farmacologice. Deși există numeroase produse recomandate în tratamentul constipației, administrarea lor, mai ales în constipația primitivă, ca tratament de fond, nu este justificată, deoarece folosirea lor mai îndelungată accentuează constipația și poate să producă și unele reacții adverse. Recomandarea cea mai importantă este de a le folosi cît mai puțin și numai cu indicații precise. Asemenea indicații sînt reprezentate de constipațiile secundare, de cele ce apar post-operator, sau în urma repausului la pat.

Principalele grupe de medicamente folosite în tratamentul constipațiilor sînt:

— Laxativele, din care preferăm preparatele de magneziu: Magnezia usta (calcinată), hidroxidul sau citratul de Magneziu în doză de 5—10 g/zi.

— Lubrefiantele, reprezentate de oleul de parafină care se resoarbe foarte puțin și nu excită mucoasa intestinală. El facilitează progresiunea fecalelor în colonul descendent și rect. Doza este de 2—3 lingurițe seara; în administrare prelungită poate genera un deficit de vitamină A și K și uneori prin aspirație, pneumonii lipoidice.

— Excitantele mecanice ale motilității, sînt substanțe care prin imbibiție își măresc volumul în lumenul intestinului, excitîndu-i peristaltismul. Mai folosite sînt sămînța de in (2—3 lingurițe ținute 1—2 ore în apă și luate seara), Agiolaxul (1—3 lingurițe înainte de mese cu un pahar de apă), Normacolul (1—3 lingurițe granule/zi); Agarul și alți coloizi hidrofili, Galcorinul (mucilagiu vegetal) are și o acțiune lubrefiantă și de protecție a mucoasei intestinale (3—4 lingurițe granule/zi). Colereticele și colagogele pot fi utile în cazurile întîlnite mai frecvent la femei, în care există tulburări ale secreției biliare și ale evacuării veziculei biliare: Fiobilin, Carbicol, Boldocolin, Anghirol. Sărurile biliare sînt indicate și în constipația din cursul icterelor mecanice.

Purgativele şi laxativele prezentate mai jos nu trebuie folosite cu regularitate, ci numai în mod ocazional şi pentru o durată scurtă de timp, altfel ele produc obişnuinţă şi diverse tulburări; hipermotilitatea colonului, pierderi de potasiu, iritaţia mucoasei colice, diarei, hepatită cronică (Oxifenisatina), alterarea plexului mienteric cu atrofie a musculaturii netede şi melanoza colonului (derivatele antrachinonice), tulburări hidroelectrolitice (salinele).

Substanţe cu acţiune osmotică:

— saline: sulfatul de magneziu (15—30 g), sulfatul de sodiu (15—30 g);

— glucide: lactuloza, sorbitolul (pot fi administrate şi timp mai îndelungat).

Substanţe excitante ale mucoasei intestinale:

— vegetale: derivaţi antrachinonici (Senna, Frangula, Aloe, Cascara); Cortelax;

— sintetice: fenolftaleina: Ciocolax, Carbocif, Laxatin şi Lichior purgativ (Fenolftaleină + Frangula), Purgofen (Fenolftaleină + Oleu de parafină), oxifenisatina (Fenisan); dioctilsulfosuccinat de sodiu (Sintolax); Bisacodyl (Dulcolax).

Tratament. În constipaţiile secundare, simptomatice, tratamentul este cauzal, adresat bolii de bază, la care în anumite situaţii se adaugă administrarea de purgative sau de clisme evacuatoare.

În constipaţia primitivă, tratamentul are ca obiectiv restabilirea funcţiei normale a colonului, corectînd tulburarea de tonus sau motilitate existentă (hipotonie, dischinezie, contracţii spastice).

În majoritatea constipaţiilor primitive, pe lîngă unele măsuri speciale adecvate unor anumite forme, tratamentul cuprinde următoarele măsuri generale, care sînt obişnuit suficiente pentru a corecta constipaţiile mai uşoare, oricare ar fi tipul lor:

— Suprimarea purgativelor şi laxativelor, dacă acestea erau anterior folosite. Clismele vor fi folosite numai ocazional, în constipaţiile refractare şi în diskezia rectală. Şi supozitoarele vor fi administrate mai rar.

— Reeducarea defecaţiei, prin încercarea de a avea scaun la oră fixă de preferinţă după gustarea de dimineaţă, ingestia unui pahar de apă sau suc de fructe rece, dimineaţa pe nemîncate.

— Mişcarea, indicată în special la constipaţiile sedentare (3—5 km pe zi).

— Gimnastica pentru întărirea musculaturii abdominoperineale, indicată mai ales la pacienţii obezi, sau cu musculatura abdominală flască, hipotonă.

— Consum crescut de lichide (4—6 pahare de apă pe zi, la mese). Ingerarea în mod obişnuit a unui pahar de apă rece dimineaţa, contribuie la restabilirea, sau la declanşarea reflexului de defecaţie.

— Regim alimentar bogat în reziduuri, reprezentate mai mult de celuloză, care nefiind digestibilă creşte cantitatea de fecale, împiedicînd totodată o prea mare îngroşare a acestora şi excită mecanic peristaltismul.

Fibrele vegetale nu sînt egale ca acţiune. Celuloza nu este egală cu hemiceluloza şi de aceea fructele şi legumele nu au aceeaşi acţiune favorabilă ca fibrele vegetale din cereale. Administrarea acestora sub formă de tărîţe de grîu scurtează tranzitul intestinal. Bolnavul îşi va adăuga alimentaţiei sale tărîţe de grîu pînă cînd va avea un scaun zilnic; aceasta se poate obţine cu o linguriţă pînă la 2 linguriţe de tărîţe de grîu, dimineaţa şi seara. Uneori în primele săptămîni poate apare o balonare care apoi de obicei dispare. Tărîţa de grîu poate fi administrată mai uşor, în iaurt, supe, suc de mere, sau chiar în aluaturi coapte.

Regimul cuprinde legume crude sau fierte: varză albă şi roşie, conopidă, salată, ridichi, castraveţi, fasole, mazăre, ciuperci (care conţin chitină), fructe crude sau compoturi, cu excepţia afinelor, coarnelor şi gutuilor care sînt constipante. Sînt utile prunele în special uscate (10—12) ţinute cîteva ore în apă şi apoi consumate, strugurii, smochinele, curmalele. Sînt indicate de asemenea unele glucide, ca mierea, lactoza, pentru acţiunea lor osmotică utilă, sau unii acizi organici care stimulează peristaltismul, din unele băuturi: sucul de mere, laptele bătut, kefirul, zeama de varză murată. Regimul trebuie să conţină şi grăsimi în cantitate mai mare (unt şi ulei, de preferinţă proaspete). Se vor evita pîinea albă, pastele făinoase, ciocolata. Se preferă pîine integrală, de graham.

În constipaţiile dureroase, rău tolerate, se vor evita vegetalele (legume, fructe) crude.

Principalele tipuri de constipaţie primitivă beneficiază de cîteva principii şi măsuri terapeutice:

— *În constipaţia hipotonă-hipochinetică*, obiectivul tratamentului urmăreşte stimularea activităţii propulsive a colonului. În acest scop sînt importante gimnastica şi regimul alimentar. În consipaţiile bine tolerate sînt indicate cruditcase, bine masticate. În constipaţiile rău tolerate, ele vor fi administrate la început fierte şi se va trece progresiv apoi la vegetale crude. Cînd regimul alimentar nu este suficient pentru înlăturarea constipaţiei, se vor putea adăuga sămînţa de in, oleul de parafină, colereticele sau colagogele, magnezia usta. În afecţiunile acute cu constipaţie cu manifestări de ileus paralitic, este utilă Prostigmina (Miostin) per os sau parenteral.

În constipaţiile dischinetice, în care obiectivul tratamentului este conversiunea disritmiei musculare în ritmul peristaltic normal, principiile regimului alimentar rămîn aceleaşi, se reduc sau se exclud însă vegetalele crude şi se adaugă mai multe grăsimi (smîntînă, unt, ulei) şi prune uscate hidratate, seara. Compresele alcoolizate abdominale ţinute 1 1/2—2 ore sînt utile. Se vor administra anticolinergice: Scobutil 2—3 comprimate/zi, Lizadon 2 comprimate/zi, sau Neopepulsan 2—3/zi, sau Tra. Belladonna 15 picături de 2—3 ori/zi.

În *constipaţia rectală* (dischezia rectală), obiectivul este restabilirea reflexului de defecaţie şi golirea ampulei rectale de masele de fecale care se acumulează şi stagnează în ea. Un rol important îl au măsurile locale de reeducare a reflexului:

— Întărirea musculaturii abdominale perineale, prin gimnastică, sport, masaj.

— Introducerea de supozitoare (de preferinţă cu glicerină), care stimulează reflexul peristaltogen gastrocolic. Ele vor fi folosite o perioadă de 5—7 zile, altfel pot provoca iritaţii chimice ale mucoasei rectale.

— Microclismele cu oleu de parafină sau ulei (150 — 200 ml), introduse seara şi reţinute în timpul nopţii. Ele dezagregă masele de fecale mai dure, care sînt eliminate a doua zi, fie spontan, fie cu ajutorul unei microclisme cu apă rece, sau cu apă cu săpun.

— Tratarea adecvată a oricărei leziuni ano-rectale, care poate întreține contracții spastice ale sfincterului anal.

— În unele cazuri, cînd masele de fecale s-au indurat și nu pot fi eliminate, se poate recurge la extracția lor manuală, sau cu ajutorul rectoscopului. Cînd situația se repetă, sau este cronică, sînt necesare clisme evacuatoare cu soluție fiziologică de clorură de sodiu, sau clisme cu oleu de parafină 150 ml, făcute seara și reținute în timpul nopții, urmate dimineața de defecare spontană, sau dacă aceasta nu este posibilă, de evacuare digitală.

Un tratament chirurgical al constipației a fost pus în discuție numai în prezența unor anomalii anatomice și a unei constipații severe. Colectomiile subtotale, efectuate în unele cazuri de megacolon idiopatic și de dolicosigmoid, au dat uneori rezultate bune (Palmer și McBirnie), deși alți autori (Avery-Jones) se arată mai sceptici.

Miectomia anorectală propusă de Lynn în megacolonul cu aganglionoză și de Shandling și Desjardins în constipația fără aganglionoză refractară la tratament a copiilor, nu și-a dovedit încă în mod convingător eficiența.

7.3.3. ENTERITA REGIONALĂ (BOALA CROHN)

Enterita regională sau segmentară este o boală inflamatorie cronică nespecifică a tubului digestiv, caracterizată printr-o limfangită granulomatoasă fibrozantă, care interesează toate straturile peretelui intestinal, ganglionii și mezenterul regional cu vasele sale limfatice. Sediul mai frecvent al leziunilor este intestinul subțire, care poate fi atins în mai multe zone, cel mai frecvent la nivelul ileonului terminal (ileită terminală). Au fost descrise însă localizări ale bolii (mai rare) la nivelul tuturor segmentelor tubului: cavitate bucală (stomatită), esofag, stomac, duoden, jejun, apendice, colon, rect, anus. Leziunile au tendința la progresiune în profunzimea peretelui intestinal, fapt care explică frecvența relativ mare a stenozelor și fistulelor, care apar în cursul evoluției cronice a bolii. La nivelul leziunilor, intestinul apare cu peretele îngroșat, cu lumenul strîmtat și cu mucoasa prezentînd diferite grade de ulcerații.

Boala este relativ rară ($0,9 - 9^0/_{0000}$) și se întîlnește cel mai frecvent între 20—40 ani. O frecvență mai mare cu caracter familial a bolii, a fost menționată de mai mulți autori.

Baze etiologice și patogenice. Etiologia bolii este necunoscută. În ce privește patogenia, se discută în ultimii ani posibilitatea intervenției unui mecanism imun, în favoarea căruia ar pleda infiltratele limfo-plasmocitare granulomatoase constatate în leziunile intestinale, coexistența ei cu unele boli cu patogenia autoimună (eritem nodos, artrită reumatoidă, panarterită nodoasă), precum și efectul uneori favorabil al tratamentului cu corticosteroizi.

Baze clinice. Debutul bolii, insidios, se manifestă necaracteristic cu: diarei, dureri abdominale și mai rar hemoragii intestinale, uneori pînă la stabilirea diagnosticului trecînd o perioadă de 1—2 ani. Apariția unei fistule sau fisuri anale trebuie să ne facă să ne gîndim la posibilitatea unei boli Crohn. Cu timpul apar și alte tulburări: inapetență, slăbire, febră, fistule abdominale sau anale. Examenul obiectiv pune în evidență existența unei formațiuni sau a unei rezistențe asemănătoare cu un cîrnat, situată în groapa iliacă dreaptă, corespunzînd sau indurației ileonului terminal, sau unor acolări inflamatorii a unor anse ileale cu cecul și uneori cu epiploonul, la nivelul unor fistule acoperite, precum şi o durere la presiune în zona respectivă sau în hipogastru. Mai rar, debutul bolii este acut, simulînd clinic o apendicită acută.

La precizarea diagnosticului un rol important îl are examenul radiologic, precum şi examenul endoscopic (rectoscopie, colonoscopie) cu prelevare bioptică.

Evoluţia bolii Crohn este cronică şi în cursul ei pot apare unele complicaţii locale: stenoze ale ansei lezate, cu evoluţie posibilă spre subocluzie sau ocluzie şi fistule cu traiecte uneori foarte lungi, ce se pot deschide în diverse regiuni: peretele abdominal anterior, spaţiul perirectal, regiunea perianală, sau în unele viscere (vezică, vagin) precum şi complicaţii la distanţă: artrite, poliartrite, hepatopatii de tipul unei hepatite cronice reactive, uveite, iridociclite etc.

Baze farmacologice. Medicamentele cele mai folosite sînt:

— Salazopirina (v. colita ulceroasă); eficacitatea ei este însă mai redusă decît în colita ulceroasă.

— Unele sulfamide şi antibiotice greu resorbabile (Sulfaguanidina, Sulfasuccidină, Paromomicina), ale căror rezultate sînt în general mai inferioare decît cele obţinute prin Salazopirină.

— Corticosteroizii sînt indicaţi în formele cu leziuni mai întinse ale intestinului, cu alterarea stării generale, inapetenţă, slăbire. Rezultatele sînt mai puţin bune decît în colita ulceroasă; ele sînt uneori mai evidente în cazurile cu manifestări inflamatorii acute, ulceraţii şi hemoragii. Corticosteroizii ameliorează uneori rapid simptomele, dar după încetarea lor simptomele reapar. Doza iniţială este în general 50 mg Prednison per os/zi, care se reduce treptat în cîteva săptămîni.

— Imunodepresoarele de tipul Azathioprinei (Imuran, Imurel) pot fi încercate cu atenţie şi sub control medical, în cazurile în care tratamentul cu Salazopirină asociat cu corticosteroizi nu a dat rezultat. Doza este 1—2 mg/kg corp/zi (100—150 mg/zi).

În cursul tratamentului simptomatic se mai poate recurge la:

— Tra. opii, 10—15 picături de 2—4 ori pe zi, sau Fosfat de Codeină 30 mg de 2 ori/zi, pentru ameliorarea diareei şi a durerilor abdominale.

— Înlocuirea pierderilor de fier (de preferinţă cu un preparat de fier injectabil de tipul Fierului polimaltozat), a deficitului de vitamine ce apare în cazurile cu leziuni extensive cu preparate de vitamină B complex, vitamină B_{12}, acid folic, vitamină K, vitamină D_2 şi uneori a deficitului de potasiu ce poate apare cînd eliminările diareice sînt abundente, sau în cursul tratamentului cu corticoizi în doze mari.

Tratament. Pentru cazurile lipsite de complicaţii care nu impun un tratament chirurgical, tratamentul indicat este cel medical, conservator. El are ca obiectiv reducerea procesului inflamator şi combaterea infecţiei supraadăugate, menţinerea normală a stării de nutriţie şi atenuarea sau înlăturarea simptomelor bolii.

Spitalizarea şi repausul la pat sînt indicate în formele mai grave, cu alterarea stării generale şi complicaţii.

Regimul alimentar, ţinînd seamă că deseori bolnavul este subnutrit, va fi bogat în calorii, în proteine şi vitamine, cu un conţinut normal în grăsimi şi glucide el va trebui să fie gustos şi prezentat atrăgător, bolnavul fiind de obicei inapetent. În cazurile în care este prezentă o strîmtorare a segmentului lezat, regimul va fi sărac în reziduuri, precauţie importantă pentru prevenirea unei obstrucţii intestinale. Vor fi evitate fructele şi legumele crude, cafeaua, alcoolurile, băuturile reci, îngheţata, toate fiind excitante ale peristalticii intestinale, precum şi laptele care poate produce tulburări, fie prin fermentaţie, fie datorită deficienţei de lactază, prezentă la unii bolnavi. În stadiul iniţial şi în formele uşoare ale bolii se administrează Salazopirina 4—6 g/zi, timp de 1—2 luni, reducîndu-se apoi doza la 2—3 g/zi. Dacă rezultatul este favorabil, tratamentul poate fi continuat mai multe luni, sau chiar 2—3 ani, deşi în general, un tratament prelungit nu poate preveni recidivele.

Durerile abdominale vor fi tratate cu anticolinergice (Scobutil, Neopepulsan, Lizadon), sau cînd sînt foarte intense, cu Atropină 1/2—1 mg. i.v., iar diareele cu Tra. opii 10—15 picături de 2—3 ori pe/zi. Fosfatul de codeină 30 mg. de 2 ori pe zi poate fi adesea util pentru tratarea diareei şi a durerilor abdominale.

În formele mai înaintate, cu alterarea stării generale, inapetenţă, slăbire, la medicamentele de mai sus, se asociază corticosteroizii: Prednison 50 mg pe zi, doză care se reduce treptat în următoarele săptămîni pentru a se ajunge la 5—10 mg pe zi, doză care poate fi administrată timp mai îndelungat, dacă tratamentul cu corticoizi s-a dovedit util. Cum experienţa arată că uneori după suprimarea corticoizilor simptomele bolii reapar, se poate încerca prelungirea corticoterapiei cu doze mici (5—10 mg pe zi), sub supraveghere continuă şi cu precauţiile obişnuite pentru a preveni sau trata reacţiile adverse secundare ale unei asemenea terapii. În cazurile în care tratamentul asociat (corticosteroizi + Salazopirină) nu a dat rezultate favorabile şi în care nu există o indicaţie netă pentru tratamentul chirurgical se pot încerca imunodepresoarele, de tipul Azathioprinei (Imuran, Imurel), în doze de 100—150 mg, zilnic sub control clinic şi de laborator. În localizările ano-rectale, tratamentul local cu clisme cu corticoizi (v. colita ulceroasă) poate produce o ameliorare importantă a simptomelor, fără însă ca şi leziunile să fie influenţate în mod corespunzător. În formele febrile şi cu complicaţii infecţioase se va recurge la antibiotice cu spectru larg, nu însă pentru o perioadă îndelungată de timp. Tratamentul medical va fi completat şi cu o medicaţie de înlocuire a pierderilor ce se produc prin intestin: fier, acid folic, vitamine (B_{12}, B complex, C). Rezultatele tratamentului medical sînt inferioare celor obţinute în colită ulceroasă şi se apreciază că circa 80% din bolnavi ajung pînă la urmă să fie supuşi tratamentului chirurgical. Indicaţiile acestuia sînt reprezentate de cazurile în care posibilităţile tratamentului medical au fost epuizate, fără obţinerea vreunei ameliorări notabile sau durabile şi în acelea în care apar complicaţii care sînt de resortul tratamentului chirurgical: perforaţii intestinale, stenoze cu fenomene repetate de subocluzie, sau ocluzie intestinală, abcedări, formări de fistule, hemoragii acute. În prezenţa unui episod de subocluzie sau ocluzie intestinală, se poate încerca o temporizare folosind o sucţiune gastrică continuă şi înlocuirea parenterală a pierderilor de apă şi electroliţi şi în caz că fenomenele (durerea, distensia intestinală) se amendează, se continuă cu tratamentul medical.

Tratamentul chirurgical constă în rezecţia segmentului sau segmentelor afectate (uneori cu preţul unei rezecţii întinse, care lasă după ea un sindrom de malabsorbţie), sau în intervenţii de diversiune a tranzitului intestinal (scurtcicuitare), cu păstrarea segmentului (lor) afectat, care în condiţiile nou create s-ar putea vindeca. Această ultimă metodă nu a dat rezultatele aşteptate și în numeroase cazuri a fost necesară o reintervenție cu rezecția ansei respective.

Rezultatele inițial favorabile ale tratamentului chirurgical sînt grevate însă de recidive ale bolii, care apar într-un interval de timp variabil (și peste 10 ani) postoperator, cu o frecvență apreciată pînă la 50% din cazuri și care adeseori impun o a doua intervenție chirurgicală. În general, recidivele sînt mai greu tratate decît episodul primar al bolii.

Tratamentul fistulelor anale este în general dificil, deoarece acestea au o tendință redusă la vindecare. Uneori ele se închid după rezecția intestinală.

7.3.4. COLONUL IRITABIL

Sub această denumire este cunoscut un sindrom fără substrat organic, constituit cel mai frecvent din următoarele tulburări colice: dureri colice, constipație și/sau diaree, uneori cu eliminare de mucus (Truelove). Termenul „colon iritabil“ nu este cel mai potrivit, deoarece adesea nu este vorba de o stare de excitație sau de hiperiritabilitate a colonului, ci mai mult de dereglări funcționale, care uneori interesează și intestinul subțire, astfel că termenul mai potrivit ar fi cel de „intestin iritabil“.

În raport cu simptomele clinice, sindromul poate fi împărțit în două forme:

— colonul spastic, forma cea mai frecventă, cu dureri abdominale, constipație cu scaune fragmentate, alternată uneori cu diaree;

— diareea fără dureri, cu scaune moi sau apoase, intermitente sau continui.

Sindromul a mai primit și alte denumiri: nevroză colică, colon spastic, colonopatie funcțională, pentru forma spastică și colită muco-membranoasă, colită mucoasă, enterită membranoasă, pentru forma cu diarei.

Întîlnit cu o frecvență mai mare între 30 și 60 ani, colonul iritabil este mai des observat la femei decît la bărbați (3:2). El este observat mai puțin în spital și mai mult în serviciile de consultații, unde el constituie aproape jumătate din cazurile care se prezintă cu suferințe digestive.

Baze etiopatogenice. Sindromul nu are un substrat oganic, lezional, iar etiologia sa nu este încă deplin stabilită, deși s-au făcut încercări de a-l pune în legătură cu deficite enzimatice (lactază), cu hormoni intestinali cu acțiune pe motilitatea colonului (colecistokinină, gastrină), sau cu prezența în colon a unor cantități crescute de săruri biliare. Factorul etiologic cel mai mult discutat este stressul și influențele psihice. Colonul iritabil este adesea considerat ca o afecțiune psiho-somatică, corelată cu situațiile de stress. În acest sens pledează și unele argumente, cum sînt:

— existența unei relații strînse la numeroși bolnavi între episoadele și exacerbările sindromului și stări de suprasolicitare nervoasă, exacerbări ale unor conflicte afective, emotive, sau dificultăți de adaptare în profesie, sau

— prezența, frecvent observată, la bolnavi a unei tensiuni emoționale cronice, cu elemente anxioase, obsesive, de hiperexcitabilitate, sau a unui sindrom asteno-nevrotic.

Problemele emoționale la bărbați se referă mai mult la sfera activității profesionale, pe cînd la femei ele au corelații mai strînse cu mediul familial. Transmisia tulburărilor de la nivelul activității nervoase superioare la organul efector (colonul) se face pe cale neurovegetativă și are ca rezultat modificări ale motilității intestinale. În forma spastică a colonului iritabil predomină o hipermotilitate colică, pe cînd forma diareică este asociată cu hipomotilitate.

Colonul iritabil este caracterizat fiziologic ca o hiperiritabilitate a mecanismului neuromuscular (Dőlle și Strohmeyer). S-a menționat de asemenea și o scădere a pragului pentru durere.

Un factor etiologic care trebuie luat în considerare este modul de viață neregulat și nefiziologic întîlnit adesea la bolnavi: alimentație nerațională, mese neregulate, uz, uneori abuz de laxative sau clisme, de alcool și tutun, muncă psihică cu suprasolicitări, fără repausul corespunzător. În anamneza unor bolnavi se notează cu o frecvență mai mare intervenții chirurgicale pe abdomen, sau prezența unei disenterii, sau a unei alte boli colice infecțioase, după care intestinul a rămas „mai sensibil“.

Baze clinice. Principalele simptome ale colonului iritabil sînt:

— tulburări de tranzit intestinal: constipație, care determină folosirea regulată de laxative sau clisme, diaree fără dureri, sau alternanțe de constipație cu diarei, uneori cu eliminări de mucus;

— dureri abdominale, constant întîlnite în forma spastică, cu durată variabilă, uneori difuze, alteori cu localizare parțială sau totală pe traiectul colic, sub forma unei presiuni continue, sau a unei colici intestinale; durerea scade în intensitate, sau dispare după defecație;

— intoleranțe la diverse alimente;

— diverse tulburări digestive: greață, vărsături, inapetență, balonări, flatulență, pirozis;

— simptome corelate cu dereglări sau stări de labilitate neuro-psihică sau neuro-vegetativă: insomnie, cefalee, fatigabilitate, tahicardie sau bradicardie.

Adeseori se poate constata o corelație între apariția sau intensificarea simptomelor și un stress emoțional, sau o stare de suprasolicitare nervoasă. Starea generală a bolnavului este de obicei bună, uneori în contrast cu suferințele subiective importante pe care le acuză. Evoluția și prognosticul sînt favorabile, ele nefiind grevate de o mortalitate corelată direct cu boala. Este de subliniat tendința de apariție, cu o frecvență crescută în cursul evoluțiilor mai îndelungate, de diverticuli, sau a unei diverticuloze colice.

Baze farmacologice. Tratamentul medicamentos este de regulă simptomatic, medicamentele folosite fiind variate în raport cu simptomele cărora se adresează. Grupele de medicamente la care se recurge mai frecvent sînt următoarele:

— Sedative: Fenobarbital 0,015 g × 1—2/zi, înainte de mese.

— Tranchilizante: Napoton 5 sau 10 mg × 3—4/zi; Diazepam 5 mg × × 2—3/zi; Meprobamat 200—400 mg × 3/zi.

— Antidepresive timoleptice: Antideprin 25 mg × 2—4/zi, Teperin 25 mg × 2—3/zi.

— Anticolinergice: Scobutil, Scobutil-compus (1—2 supozitoare/zi), Bergofen, Lizadon.

— Antispastice-antiemetice: Reglan (Primperan) 5—10 mg × 3/zi.

— Dezinfectante intestinale: derivați de hidroxichinoleină (Saprosan, Mexaform 3 drajeuri/zi timp de 7—10 zile).

— Substanțe care înlesnesc tranzitul intestinal: oleu de parafină (2 linguri seara), magnezia usta (2—3 lingurițe după mese), sămînță de in (2 lingurițe seara), Normacol (2 lingurițe granule/zi), Coreină (2—3 lingurițe/zi).

— Fermenţi digestivi: Triferment, Cotazym, Festal, Nutrizym, 1—2 drajeuri după mese.

În forma cu diaree se poate folosi carbonatul de Calciu (2—3 linguriţe pe zi) şi Codeină fosf. 0,03 g × 2—3/zi.

Medicamentele amintite trebuie folosite cu atenţie şi parcimoniozitate, fără a se aştepta rezultate foarte favorabile. În 50% din cazuri s-au obţinut rezultate similare şi cu Placebo.

Tratament. Întrucît nu există un tratament etiologic şi uneori simptomele variază mult de la bolnav la bolnav, tratamentul deşi numai simptomatic, trebuie să fie cît mai individualizat şi nuanţat. Într-o discuţie cu bolnavul i se va arăta că suferinţele sale nu ţin de o afecţiune gravă (de ex. de un cancer, care este adesea temut de bolnavi) şi i se va explica pe înţelesul său, dedependenţa acestora de diverşii factori în cauză: condiţii de viaţă neregulată, stări de suprasolicitare, fumatul în exces, folosirea regulată de laxative etc., cu recomandarea de a-i înlătura, sau a-i corecta. Este necesară o lămurire a bolnavului cu privire la relaţiile dintre starea psihică şi funcţia intestinală, la evoluţia şi prognosticul bolii sale. Se va evita pe cît posibil ca bolnavul să rămînă cu părerea că este considerat ca un „suferind de nervi“, sau ca un bolnav imaginar. Uneori sînt suficiente unele schimbări în felul de viaţă al bolnavilor, ca rezolvarea unor stări conflictuale, regularizarea activităţii fizice, reglementarea orelor de masă şi a alimentaţiei, pentru a obţine rezultate bune. Măsuri ce trebuie recomandate fiecărui bolnav sînt: servirea mesei la ore regulate, mişcare, detentă psihică, somn suficient, suprimarea sau reducerea alcoolului şi tutunului.

Indicaţiile dietetice nu au în general importanţa celor din procesele inflamatorii intestinale. Regimul va fi stabilit şi după propria experienţă a bolnavului, ţinînd seama de alimentele pe care le tolerează şi de cele care îi produc de regulă tulburări. Este indicată evitarea alimentelor care balonează (legume păstăi, varză, ridichi), a fructelor crude în cantităţi mari, a grăsimilor prăjite. Datorită tendinţei la apariţia mai tardivă a unei diverticuloze colice nu este indicată însă o alimentaţie săracă în reziduuri. Laptele va fi suprimat, numai cînd există un deficit de lactază, sau cînd coexistă un sindrom de fermentaţie. Vor fi evitate alimentele şi băuturile reci sau fierbinţi.

Administrarea de tărîţe de grîu, o linguriţă pînă la o lingură dimineaţa şi seara dă adesea rezultate bune. Piepmayer (1974) la 23 din 30 bolnavi cu colon iritabil şi Brodribb (1972) la 33 din 40 bolnavi au obţinut dispariţia simptomelor, cu ajutorul tărîţei de grîu. O cantitate de 20—30 g (2 linguri pline) de tărîţe de grîu scurtează tranzitul intestinal cînd acesta e prelungit şi îl prelungesc cînd este mai scurt. De aceea tărîţa de grîu poate fi folosită în tratamentul colonului iritabil, nu numai la bolnavii cu constipaţie ci şi la cei cu tendinţă la diaree. Nu este însă indicată în sindromul de fermentaţie intestinală.

Tratamentul medicamentos va fi orientat în raport cu simptomele care predomină. Cînd patogenia suferinţelor priveşte mai mult sectorul somatic, visceral, se va recurge la medicamente fenotiazinice sau la anticolinergice. Dacă însă patogenia este dependentă mai mult de sectorul neuropsihic se vor administra sedative şi tranchilizante, de preferinţă Napoton. În cazurile cu psihoze endogene şi stări depresive, sînt indicate timolepticele şi fenotiazinicele.

Tulburările existente şi supărătoare vor fi tratate cu medicaţiile corespunzătoare:

— Spasmele şi colicele intestinale pot fi favorabil influenţate de priessnitze alcoolizate abdominale, păstrate 1—2 ore şi aplicate cu regularitate, de preferinţă seara, şi de anticolinergice.

— Sindromul de fermentaţie, cu balonări şi flatulenţă, beneficiază de un regim adecvat, la care se asociază Saprosan sau Mexaform şi fermenţi digestivi.

— Constipaţia constituie una din principalele tulburări şi preocupări ale bolnavilor cu formă spastică de colon iritabil; pentru combaterea ei se încearcă introducerea în regimul alimentar de alimente mai bogate în reziduuri (celulozice), în limita toleranţei şi se vor prescrie substanţe sau preparate care facilitează tranzitul, fără să irite intestinul: mucilaginoase hidrofilice (sămînţă de in, Normacol), oleu de parafină, magnezia usta. Unii bolnavi abuzează de laxative sau clisme, fără să mărturisească, fapt ce are uneori ca urmare constipaţii paradoxale şi poate fi confirmat prin constatarea unei melanoze colice la examenul recto-sigmoidoscopic. În asemenea cazuri, procedurile abuzive vor fi înlăturate şi se vor administra cu precauţie şi intermitent substanţele care înlesnesc tranzitul (menţionate mai sus).

În forma cu diaree, se vor exclude din regim dulciurile concentrate, sucurile de fructe, laptele şi ca medicaţie se vor folosi carbonatul de Calciu sau Codeina fosforică. Anticolinergicele nu sînt indicate, ele putînd înrăutăţi uneori diareea. Cînd există o disbacterie intestinală, se poate încerca o normalizare a florei, prin administrare de preparate cu lactobacili (Omniflora, Ribolac), sau bacili subtilis (Bactisubtil), sau un tratament cu Saprosan, sau Talazol.

Tratamentul corect aplicat ameliorează evident o mare parte din bolnavi; puţini (5%) rămîn refractari, iar restul pot fi menţinuţi vreme îndelungată cu tulburări reduse, învăţîndu-se şi obişnuindu-se cu timpul cu suferinţele lor.

7.3.5. APENDICITA ACUTĂ

Inflamaţie acută a apendicelui, apendicita acută ocupă un loc important în practica medicală, datorită frecvenţei sale, problemelor pe care le pune în diagnosticul abdomenului acut şi frecvenţei cu care se practică apendicectomiile în serviciile chirurgicale (10—15% din intervenţii). Este întîlnită mai des între 5—40 ani, dar apare şi la copii mai mici şi la vîrstnici.

Baze etiologice şi patogenice. Inflamaţia apendicelui nu apare decît în cadrul unei staze a conţinutului său, care se datoreşte unei obstrucţii a lumenului apendicular prin fecaliţi şi mai rar prin paraziţi, corpi străini, neoplasme, sau hiperplazii şi tumefieri ale ţesutului limfatic submucos. Formarea fecaliţilor, găsiţi frecvent în apendicele cu inflamaţie acută operate, este favorizată de faptul că apendicele are o absorbţie mare şi o capacitate de evacuare redusă. Fecaliţii sînt constituiţi dintr-un nucleu de fecale în care precipită săruri minerale (fosfat de Calciu) care le cresc consistenţa şi-i fac asemănători cu calculii. În unele cazuri nu fecalitul este cel ce provoacă obstrucţia, ci strictura, consecinţă a unei inflamaţii locale, produsă de acesta.

În lipsa fecaliţilor, obstrucţia lumenului se poate produce prin paraziţi (oxiuri, ascarizi, tricocefali), hiperplazie limfoidă, sau prin tracţiuni sau torsiuni aderenţiale. Apendicitele acute prin aceste cauze sînt mai frecvent întîlnite la copii.

Obstrucţia luminală provoacă o distensie a peretelui apendicular, datorită acumulării de secreţii ce nu se pot evacua, o îngreunare a drenajului venos şi limfatic, care favorizează tromboze venoase şi apariţia de exsudat în lumen, perete, spaţiul periapendicular şi în final edem. În aceste condiţii, apendicele devine permeabil la bacterii, care îi invadează peretele şi astfel se constituie infecţia acută, urmată de obicei de o peritonită seroasă cu lichid tulbure, care se colectează la nivelul peritoneului ileocecal. Concomitent, au loc şi alterări vasculare: tromboze şi stază venoasă, ocluzii ale arterelor terminale, care împreună cu inflamaţia, sînt cauza principală a perforaţiei şi gangrenei apendiculare. Acestea sînt mai frecvent întîlnite în apendicele care conţine fecaliţi. Perforaţia are ca urmare sau o peritonită localizată, cu formarea unui abces apendicular, sau o peritonită generalizată.

Baze clinice. Tabloul clinic este diferit la copii, adulţi şi vîrstnici. La adultul tînăr, debutul este sau brusc, sau afecţiunea se constituie în cîteva ore, cu durere situată iniţial în epigastru sau abdomenul mijlociu, care se deplasează în 2—24 ore în groapa iliacă dreaptă, sau mai rar în abdomenul inferior. Durerea este urmată de apariţia altor semne şi simptome: anorexie, greaţă, uneori vărsături, constipaţie, mai puţin frecventă la copii şi în apendicitele pelviene, uneori diarei, subfebră sau febră, uneori frisoane (posibilitatea de periflebită) alterare progresivă a stării generale.

În cazul constituirii unei gangrene, durerea scade pînă la dispariţie, iar în cazul perforării şi instalării peritonitei, apar semnele caracteristice acestei complicaţii. La examenul fizic, se constată o sensibilitate la presiune în groapa iliacă dreaptă, cu maximum în punctul McBurney, uneori iradiere spre epigastru şi regiunea substernală (semnul lui Aaron), sensibilitate care este ştearsă, sau lipseşte, în apendicitele retrocecale sau pelviene. În acest caz, durerea poate fi localizată la nivelul coapsei sau testiculului drept, sau să se manifeste ca durere la micţiune. Semnul lui Rovsing se traduce prin apariţia durerii în punctul McBurney, provocată de compresiunea în sens proximal a colonului stîng, iar semnul lui Blumberg (durere ce apare la retragerea bruscă a degetelor care palpează regiunea apendiculară) exprimă existenţa unei iritaţii peritoneale şi contribuie la localizarea sediului apendicelui. Semnul lui Lapinski-Iavorski (apariţia durerii produsă de degetele care exercită o presiune moderată, ea singură nedureroasă, în punctul McBurney, în momentul flexiunii membrului inferior, în rectitudine, pe bazin) este de asemenea util pentru diagnostic. Durerea apare şi în cursul tactului rectal şi vaginal (semn important pentru diagnostic), uneori fiind descoperită numai prin aceste examene. La palparea peretelui abdominal, se constată o creştere de tonus, sau o contractură a muşchiului drept abdominal de partea dreaptă, care traduce o iritaţie peritoneală, deosebită de contractura generalizată a peretelui abdominal, prezentă în peritonita după perforaţie apendiculară. Palparea profundă, sau tactul rectal ori vaginal, pot descoperi uneori o masă profundă situată în groapa iliacă sau pelvis. Limba este obişnuit saburală; o limbă curată pune sub semnul întrebării diagnosticul de apendicită acută.

Dintre examenele paraclinice utile pentru diagnostic, sînt de reţinut leucocitoza (10 000—20 000) cu polinucleoză şi examenul radiologic (proba Czeppa).

La copii şi bătrîni, tabloul clinic este diferit de cel descris mai sus. La primii, apendicita are o evoluţie mai rapidă, cu vărsături frecvente, uneori diarei, febră, leucocitoză mai mare, cu tendinţă mai crescută la perforaţie.

La vîrstnici, tabloul clinic este mai şters, cu disconfort abdominal nelocalizat, iar uneori afecţiunea evoluează asimptomatic pînă la perforare. Semnele de localizare (durere, contractură) sînt vagi sau absente, febra este rar prezentă şi leucocitoza lipseşte în circa jumătate din cazuri. Perforaţia apare uneori rapid.

Apendicita acută apărută în cursul gravidităţii are adesea manifestări puţin caracteristice. Mai frecvent întîlnită în al doilea semestru al sarcinii (60—80%) ea poate avea o gravitate deosebită cînd datorită simptomatologiei necaracteristice nu este diagnosticată de timpuriu. Uneori disconfortul produs de sarcină maschează suferinţa apendiculară. Alteori sediul durerii este deplasat în sus, periombilical, sau în hipocondrul drept, sugerînd o suferinţă veziculară, iar în alte cazuri, uterul mărit se suprapune zonei inflamate, făcînd-o inaccesibilă la palpare. O menţiune aparte merită a fi făcută pentru apendicita acută care apare într-un situs inversus visceral total. În asemenea cazuri de cele mai multe ori, sistemul nervos nu participă la inversiune, astfel încît, deşi apendicele este situat în stînga, durerea este relatată în dreapta; chiar cînd apar şi semnele locale de iritaţie peritoneală mai persistă dificultăţi de diagnostic, dovedite de faptul că aproape în jumătate din cazurile cu apendicită acută stîngă, incizia a fost făcută în dreapta, ca pentru o apendicită obişnuită.

Evoluţie. Dacă apendicita acută se poate vindeca uneori spontan, de obicei ea are o evoluţie progresivă spre agravare şi netratată produce complicaţii grave, cum sînt perforarea cu formare de peritonită localizată (abces apendicular), sau generalizată, abcese pericecale pelviene sau subfrenice, metastaze septice, pileflebite, mai rar cu supuraţii hepatice consecutive.

Tratamentul constă în extirparea chirurgicală a apendicelui inflamat. În faza preoperatorie, în primele 8—12 ore, cînd simptomele încă nu sînt bine conturate, suspiciunea unei apendicite acute impune repausul la pat, dietă lichidă şi în caz de constipaţie, *interzicerea laxativelor şi purgativelor.* În perioada cînd diagnosticul pare probabil şi pînă la intervenţia chirurgicală, aplicarea unei pungi cu gheaţă poate fi utilă. Dacă febra este mare, sau apar semnele unui abces apendicular, sau a unei peritonite generalizate, se administrează antibiotice cu spectru larg şi în doze mari: Ampicilină 4—6 g/zi în injecţii i.m. sau Penicilină 4—6 000 000 de U, ori Cefalotină (Keflin) 4—8 g/zi + Gentamicină 240 mg/zi în inj. i.m.

Odată diagnosticul precizat, intervenţia chirurgicală trebuie efectuată fără nici o întîrziere. Aceasta are în apendicita necomplicată o mortalitate de sub 1%, care însă creşte, dacă au apărut complicaţii (perforaţie, gangrenă).

În perioada iniţială a formării unui abces apendicular, antibioterapia intensivă (v. mai sus) poate uneori rezolva favorabil situaţia, intervenţia urmînd a fi practicată ulterior, după 6—10 săptămîni. Abcesele colectate şi localizate impun intervenţia cu drenaj.

În cazurile cînd nu există posibilitatea de practicare a intervenţiei chirurgicale se va face un tratament complex cu: repaus la pat, pungă cu gheaţă, sondă gastrică (tub Levin) nasală cu aspiraţie şi eventual spălătură gastrică, alimentaţie parenterală cu administrare de lichide şi electroliţi, antibioterapie intensivă.

7.3.6. RECTOCOLITA ULCERO-HEMORAGICĂ

Denumită şi colită ulceroasă sau proctocolită, termen preferat de unii pentru a sublinia participarea aproape constantă a rectului şi lipsa în stadiul iniţial a leziunilor ulceroase, boala are un caracter inflamator, apare de preferinţă la tineri şi la adulţii tineri şi are o evoluţie acută, sau cronică cu recidive.

Baze etio-patogenice. Etiologia bolii nu este încă cunoscută. Ipoteza unei etiologii infecţioase susţinută mai de mult (infecţie cu diplococi, anaerobi, dizenterie cronică etc.), nu a putut fi demonstrată şi toate încercările de a descoperi microorganisme specifice în producerea bolii au dat greş. Flora bacteriană colică şi tiparea biologică a bacteriilor din intestin, la bolnavii cu colită ulceroasă, nu a arătat nici o deosebire semnificativă faţă de persoanele sănătoase. Prezenţa unei flore bacteriene patogene reprezintă de obicei expresia unei complicaţii infecţioase a bolii, adesea consecinţă a unor tratamente mai îndelungate cu antibiotice cu spectru larg. Acţiunea patogenă atribuită unor variaţi factori: virusuri, enzime proteolitice sau mucolitice (lizozimul), eliberarea de histamină, heparină şi serotonină din mastocite, substanţe vasopresoare, nu are nici o fundamentare. Rolul unor factori psihonervoşi merită să fie luat serios în consideraţie. Debutul bolii sau apariţia unor recidive au putut fi puse uneori în legătură cu stări de tensiune nervoasă, emoţii, situaţii conflictuale, depresiuni după pierderea unor persoane apropiate.

Alergia la unele alimente, în special la lapte şi produse lactate, a fost de asemenea încriminată. Sensibilitatea la lactoză datorită unui deficit de lactază intestinală şi prezenţa de anticorpi circulanţi faţă de proteinele laptelui, întîlnite şi la persoanele normale, au fost observate cu o frecvenţă mai mare la bolnavii cu rectocolită. Au fost comunicate cazuri de boală în care suprimarea completă din alimentaţie a laptelui şi derivatelor sale a fost urmată de dispariţia manifestărilor clinice. În anamneza bolnavilor şi în antecedentele lor familiale se întîlnesc uneori atopii: rinită alergică, astm bronşic, eczeme şi în sîngele lor eozinofilii, interpretate ca o expresie a unei stări alergice. Intervenţia unor mecanisme imune în producerea bolii este susţinută de prezenţa la un număr de bolnavi a unor anticorpi anticolon şi de unele rezultate favorabile ale terapiei cu substanţe imunodepresoare. La 60—90% din bolnavi au fost puşi în evidenţă anticorpi circulanţi anticelule epiteliale din colon, a căror specificitate celulară este însă discutabilă, deoarece ei nu au o corelaţie cu simptomele bolii şi persistă şi după colectomie totală; ei nu sînt citotoxici şi nu li se atribuie în general o patogenitate directă. Mai importanţi sînt anticorpii anticolon fixaţi pe limfocite, care au specificitate celulară şi pot determina leziuni tisulare; găsiţi în concentraţii mai mari în limfoganglionii mezenterici regionali, ei posedă o acţiune citotoxică asupra epiteliului colic, demonstrată în culturi de celule epiteliale colice. Acest tip de imunitate tardivă, prin anticorpi fixaţi pe limfocite, este în corelaţie cu tabloul clinic şi cu activitatea bolii şi dispare după colectomie. În favoarea participării unor procese autoimune în patogenia bolii pledează şi asocierea mai frecventă la colită a unor boli cu aceeaşi patogenie, cum sînt: lupus eritematos visceralizat, anemii hemolitice cu autoanticorpi antieritrocitari, poliartrită reumatoidă, spondilită anchilopoietică, eritem nodos, hepatită lupoidă.

Ipoteza privind patogenia imună a colitei ulceroase explică localizarea bolii la nivelul colonului, tendinţa ei la cronicitate şi răspunsul ades favorabil la terapia imunodepresoare, dar nu lămurește constituirea ei uneori numai pe unele segmente ale colonului și tendința la remisiuni spontane, observată în unele cazuri.

Baze clinice. Colita ulceroasă este o boală cronică cu remisiuni clinice și de laborator, cu durată de luni sau ani, urmate de apariția unor perioade de activitate. Mai rar, evoluția bolii este acută sau supraacută *(formă fulminantă)*, cu riscuri mari de perforație colică, de dilatație toxică a colonului, sau de colaps, necesitînd internarea într-o unitate de terapie intensivă. Uneori pe fondul unei evoluții cronice, în care bolnavul nu este niciodată complet lipsit de tulburări, apar perioade de ameliorare, sau de exacerbare a simptomelor *(forma cronică recidivantă)*. Numai rareori boala are o singură perioadă de manifestare, fiind lipsită de recidive. Trecerea de la o formă clinică la alta este posibilă și imprevizibilă. Există și cazuri cu simptomatologie atenuată, care evoluează uneori ani, pînă ajung la medic. Diverși factori pot declanșa începutul bolii sau recidivele ei: boli infecțioase (pneumonii, gripe, scarlatină), intervenții chirurgicale, traume psihice, abuzuri de laxative, infecții intestinale. Gravitatea simptomelor este în funcție și de extensia leziunilor, care sînt aproape constant prezente la nivelul rectului, dar pot interesa și alte segmente, sau chiar totalitatea colonului.

Manifestările clinice caracteristice sînt reprezentate de eliminări frecvente de secreții, constituite din mucus, puroi și sînge, diarei, tenesme și dureri abdominale. Mai rar apar hemoragii intestinale masive. Uneori cînd leziunile sînt localizate numai în porțiunea distală a colonului, mase de fecale solide se pot acumula și destinde colonul proximal, provocînd dureri și eliminîndu-se sub formă de scaune solide, cu toată accelerarea de tranzit existentă pe traiectul colonului distal afectat. Adeseori crampe dureroase abdominale preced apariția scaunelor. Ca urmare a eliminărilor diareice, apar inflamații anale și perianale, fisuri perianale, însoțite de dureri locale, exagerate în cursul defecației.

Tulburările generale, variabile ca intensitate, sînt reprezentate de anemie, pierdere în greutate, febră, deshidratare, tulburări electrolitice cu scăderi ale sodiului, clorurilor și potasiului sanguin. În unele cazuri, în contrast cu gravitatea leziunilor constatată la examenul rectoscopic, starea generală se menține bună și durerile abdominale sînt puțin intense, sau lipsesc complet. Cînd leziunile se întind de la rect pînă la colonul transvers, sau interesează întreg colonul, pierderile masive de sînge, proteine și minerale produc tulburări importante și alterează starea generală, agravată și de anorexie, grețuri și scădere rapidă în greutate. Mai rar, datorită unei extensii difuze transparietale a unor leziuni grave intestinale, se produc alterări ale plexului mienteric și se constituie un ileus paralitic cu distensie colică și uneori stare de șoc toxic (megacolon toxic). Numeroase complicații pot apare în cursul evoluției cronice sau a episoadelor acute: anemii, artrite, conjunctivite, irite, episclerite, purpură, eritem nodos, eritem polimorf, complicații anorectale: abcese, fistule recto-vaginale, fisuri anale, eczeme anale, prolaps rectal, hemoroizi. Progresiunea în profunzime a ulcerațiilor poate duce pînă la perforația colică, iar cicatrizarea lor poate provoca stenoze rectale sau colice. În formele cu întindere mai mare a leziunilor, pe colon se constituie adesea o pseudopolipoză inflamatorie. În numeroase cazuri există o afectare hepatică, constatată bioptic pînă în 94% din cazuri (Eade), reprezentată de leziuni de hepatită (virală de inoculare, sau medicamentoasă), infiltrație grasă, fibroză portală, colangită, colestază. Apariţia unui neoplasm colic pe fondul unei rectocolite ulceroase a fost mult discutată. Statistici făcute pe un număr mare de bolnavi urmăriţi timp îndelungat, arată că riscul apariţiei unui carcinom colic este de 5—10 ori mai mare la bolnavii cu rectocolită ulceroasă, decît la persoanele care nu suferă de această boală. După o evoluţie de peste 25 ani a bolii, riscul apariţiei unui carcinom creşte chiar pentru o colită cu leziuni limitate şi poate ajunge pînă la 40 %. La bolnavii cu afectarea întregului colon, după 20 de ani de evoluţie se apreciază că riscul anual de apariţie a unui cancer colic este de peste 5%. Frecvenţa cu care apare carcinomul colic la aceşti bolnavi este de 2—3,5%; ea este favorizată de evoluţia cronică continuă, de afectarea întregului colon, de apariţia bolii înaintea vîrstei de 20 de ani, de gravitatea primului episod al bolii şi de numărul mare al recidivelor. Toate aceste observaţii impun o urmărire atentă, periodică a bolnavului, cu eventuale controale bioptice a mucoasei rectale şi cu indicaţia unei colectomii profilactice, atunci cînd aceste controale depistează aspecte histologice ale unei precanceroze.

Boala fiind ceva mai frecventă la femei, multe din acestea în perioada de fertilitate, problema relaţiilor bolii cu graviditatea a fost mult discutată. Din numeroasele studii privind această problemă, rezultă că sarcina poate în unele cazuri agrava, iar în altele ameliora evoluţia unui episod activ existent, după cum mai rar poate induce şi o recidivă a bolii. Numai rareori şi în acest caz din cauza gravităţii clinice a unei recidive, este necesară întreruperea sarcinii. Gravitatea variabilă a tabloului clinic a permis descrierea mai multor forme clinice:

—*Forma uşoară*, cu simptome reduse, cu cîteva scaune diareice pe zi, care conţin mucus, puroi şi sînge, evoluează fără dureri şi simptome generale şi fără tendinţă la complicaţii grave.

—*Forma de gravitate medie*, se manifestă cu scaune frecvente, dureri abdominale, apariţie de complicaţii cutanate, articulare, oculare, anemie. Rectosigmoidoscopia, colonoscopia şi ex. radiologic permit constatarea de ulceraţii şi de modificări de tonus şi motilitate pe zone mai întinse ale colonului.

—*Forma gravă* este caracterizată prin eliminări diareice frecvente sau foarte frecvente, uneori constituite exclusiv din puroi şi sînge, alterarea profundă a stării generale, febră, anemie, semne de malabsorbţie, de deshidratare şi de pierderi electrolitice, complicaţii colice (pericolite, fistule, perforaţii), anorectale, articulare, hepatice, cutanate, oculare etc., stare de abatere şi depresiune psihică.

—*Forma fulminantă*, cu debut brusc, cu eliminări foarte frecvente piosanguinolente (30—100/zi), febră, deshidratare masivă, tendinţă la colaps.

— *Megacolonul toxic*, formă gravă, mai rar întîlnită, este recunoscută prin examenul radiologic care descoperă un segment colic, cu situaţie şi întindere variabilă, hiperdestins de gaze (diametrul peste 6 cm).

În stabilirea diagnosticului bolii şi a extensiei sale la nivelul colonului, un rol însemnat îl joacă *explorarea endoscopică*, *examenul radiologic* şi cel *histopatologic bioptic.*

Rectoscopia precizează diagnosticul în 90—95% din localizările rectale, care sînt cele mai frecvente şi de obicei iniţiale ale bolii. Mucoasa apare hiperemiată ades granuloasă, cu desenul vascular şters, fragilă, sîngerînd uşor la atingerea rectoscopului, acoperită uneori cu un exsudat purulent sanguinolent şi prezentînd ulceraţii de dimensiuni şi în număr variabil, situate uneori sub depozite purulente. În stadiile tardive se observă imagini de pseudopolipoză, cicatrici superficiale, zone restante de mucoasă nenormală sau de mucoasă atrofică. Biopsia mucoasei, care şi-a cîştigat în ultimul timp un loc important între metodele de explorare, permite stabilirea diagnosticului şi în fazele de remisiune ale bolii, diferenţierea uneori deosebit de dificilă între leziunile de colită ulceroasă şi cele ale bolii Crohn cu localizare colică, diagnosticul unei precanceroze care va impune colectomia, sau chiar identificarea unor leziuni carcinomatoase. Examenul radiologic, prin clismă baritată şi cu examinare în dublu contrast, este util mai ales în stadiile mai avansate, contribuind la localizarea şi evaluarea extensiei bolii şi la recunoaşterea unor complicaţii (stenoză, dilataţie, fistule, pseudopolipoză, cancer).

Baze farmacologice. În lipsa unei etiologii cunoscute, medicamentele folosite se adresează simptomelor şi în oarecare măsură şi patogeniei bolii. Pe lîngă terapia de compensare a pierderilor sanguine, hidrice, electrolitice şi proteice, medicamentele cele mai folosite sînt Salazopirina şi corticoizii.

Salazopirina este un compus azo din sulfapiridină şi acid 5-amino-salicilic şi a fost introdus în tratamentul colitei ulceroase de Nanna Swartz. Ajunsă în intestin, substanţa este desfăcută în cele două componente ale ei, sulfapiridina repartizîndu-se ulterior egal în tot organismul, iar acidul 5-amino-salicilic fixîndu-se cu precădere pe ţesutul conjunctiv din peretele intestinal, capsula articulară, piele, muşchi, ficat. Salazopirina este reţinută în concentraţii mari şi timp mai îndelungat în lumenul intestinal. Deşi mecanismul ei de acţiune nu este bine cunoscut, Salazopirina are efecte favorabile care au fost confirmate de numeroşi autori. În formele uşoare şi mijlocii ale bolii, în care se observă remisiuni spontane în 30—35% din cazuri, Salazopirina realizează remisiuni în pînă la 75% din cazuri. În aceste forme ea se administrează iniţial în doze de 1 g (2 tablete a 500 mg) de 4—8 ori/zi, doze care se reduc treptat pe măsură ce sîngele, mucusul şi puroiul din scaune se reduc şi dispar. În cazuri mai rezistente la tratament s-au folosit şi doze mai mari (12—16 g/zi). Administrarea în doze mai reduse (2 g/zi) este continuată mai îndelungat, pentru consolidarea remisiunii obţinute şi prevenirea recidivelor. Numeroase observaţii au arătat că Salazopirina reduce frecvenţa recidivelor şi gravitatea lor. Unii autori o recomandă în acest scop în doză de 2 g/zi, timp de 1—3 ani. Salazopirina poate produce însă şi unele reacţii adverse: tulburări intestinale (greaţă, anorexie, tendinţă la vărsături) erupţii cutanate, dermatite exfoliative (rare), anemii cu corpi Heinz, leucopenii, şi mai rar agranulocitoze, febră; în majoritatea lor, aceste reacţii nu sînt grave şi nu impun suprimarea completă a medicamentului, ci doar cel mult o oprire temporară, sau o reducere a dozei. În cursul tratamentului prelungit se vor efectua periodic numărători ale elementelor sanguine la 6—8 săptămîni. Există unii pacienţi care nu tolerează gastric decît greu, sau deloc, Salazopirina; la aceştia se va folosi Salazopirina, tablete EN, care este pusă în libertate din acestea, direct în intestin. La bolnavii cu anorexie şi alte tulburări digestive, este indicat să nu se administreze de la începutul tratamentului Salazopirina, care ar putea accentua aceste tulburări; în asemenea cazuri preferăm să începem tratamentul cu corticosteroizi, care ameliorează tulburările amintite şi ulterior introducem şi Salazopirina.

Substanţa este prezentată şi sub formă de supozitoare de 0,5 g, numai pentru formele bolii limitate la rect; ele se administrează în general 1—2 dimineața și seara după defecație, doza reducîndu-se la jumătate, după 4—5 săptămîni de tratament.

Corticoizii și *ACTH-ul*, curent utilizați în tratamentul colitei ulceroase, au contribuit în mod remarcabil la îmbunătățirea evoluției și prognosticului acestei boli, prin scăderea letalității și a complicațiilor și prin obținerea unei remisiuni în 60—70% din cazuri. Ei au o indicație absolută în formele mai severe, toxice, extensive ale bolii și se pot administra pe cale orală, parenterală (i.v., i.m.) și rectală. Și în administrarea rectală are loc o absorbție, apreciată la 30—40%, astfel încît nu se poate afirma cu certitudine că efectele favorabile obținute se datoresc numai acțiunii lor locale. Dozele de corticosteroizi folosite sînt de 80—150 mg Prednison /zi pe cale parenterală, 40—80mg Prednison/zi pe cale orală și 100 mg) Hemisuccinat de hidrocortizon, sau doze echivalente din alți corticoizi (Betamethason 5 mg, Fosfat de Prednisolon 20 mg, Acetat de Hidrocortizon 100 mg) în 100—120 ml soluție fiziologică de clorură de sodiu/zi, pe cale rectală. Dozele de ACTH sînt de 40 mg în perfuzie de 2—3 ori în 24 ore sau de 80—100 mg/zi în inj. i.m. Administrarea parenterală de corticoizi este indicată în formele grave și în cazurile în care administrarea perorală s-a dovedit ineficace.

În tratamentele prelungite (1—3—4 luni), pot apare reacțiile adverse cunoscute ale corticoizilor: ulcere cortizonice, osteoporoză, sindrom cushingoid, diabet steroidic etc. Aplicarea locală în clisme reduce riscul acestor complicații.

Imunodepresivele citostatice: Azathioprina (Imuran, Imurel) 6-Mercaptopurina etc., au fost propuse în cazurile refractare la tratamentul cu corticoizi și cu Salazopirină, care au în general un prognostic sever. Deși au fost comunicate și unele rezultate favorabile, folosirea acestor medicamente, care provoacă frecvent reacții adverse serioase, este încă discutată, pînă cînd experiența obținută pe un număr mai mare de cazuri va putea, sau nu, confirma utilitatea lor.

În tratamentul bolnavilor cu colită ulceroasă mai pot fi folosite încă numeroase și variate medicamente, unele în cadrul tratamentului simptomatic general, altele în scopul corectării pierderilor de sînge, proteine, vitamine, electroliți, ce se produc prin scaune.

Medicația psihotropă ocupă un loc adesea important în tratament, fiind indicată în toate cazurile în care există unele tulburări psihice (anxietate, stări depresive, tulburări ale somnului), care nu pot fi influențate numai prin măsurile psihoterapice obișnuite. Principalele medicamente psihotrope la care se poate recurge în tratamentul colitei ulceroase, mecanismul de acțiune și indicațiile lor sînt prezentate în tabelul 7-IV.

Pentru durerile abdominale uneori deosebit de puternice, ca și pentru tenesmele adesea chinuitoare, se pot folosi, dar pentru scurt timp Tra opii 10—12 picături de 2—4 ori/zi, sau Fosfat de Codeină 30 mg/2 ori pe zi.

Anticolinergicele și atropinicele (Scobutil, Neopepulsan, Lizadon), pot avea și ele un efect favorabil, dar vor fi administrate în doze mici, pentru a nu favoriza constituirea unei pareze colice.

Pentru corectarea pierderilor de substanțe amintite sînt indicate:

— Perfuziile de sînge, în formele grave de anemie și fierul, administrat peroral: Glubifer 3 drajeuri pe zi după mese, sau intramuscular: Fier polimaltozat.

Tabelul 7.IV

Psiholeptice și psihoanaleptice, mecanisme de acțiune, efecte clinice, indicații terapeutice

Grupă		Mecanism de acțiune	Efecte clinice		Indicații terapeutice
Psiholeptice	Neuroleptice („Tranchilizante majore"): Levomepromazin Tioridazin Clordelazin Trifluoperazin	Protecția formației reticulare împotriva excitațiilor	Mai intensă ↑ Sedare a activităților psiho-vegetative motorii	Emotivitate, indiferență Anxioliză Încetinire psihomotorie Destindere motorie Armonizarea funcțiilor vegetative disreglate	Stări pronunțate de anxietate și excitabilitate Insomnii rebele Depresiune reactivă ușoară
	Ataractice („Tranchilizante minore"): Hidroxizin Diazepam Napoton Meprobamat	Efecte inhibitorii în teritoriul sistemului limbic	Mai slabă ↓		Anxietăți mai ușoare Insomnii moderate Depresiune reactivă ușoară
Psihoanaleptice	Timoleptice: Antideprin Sinequan Teperin	Efecte excitante asupra sistemului limbic și formației reticulare	Stimulare a activităților psiho-vegetative motorii	Activare psihomotorie Efecte antidepresive	Depresiune reactivă Depresiune endgoenă

— Perfuzii cu aminoacizi (Aminomel, Aminofusin).
— Vitamine: A, D, B complex, C, B_{12}, acid folic, K.
— Electroliţi şi în special Potasiu.

Pentru ameliorarea digestiei şi resorbţiei alimentelor se pot administra fermenţi digestivi (Trizim, Mezym forte, Cotazym, Festal, Nutrizym). Antibioticele nu sînt indicate în formele uşoare şi mijlocii, în care lipsesc semnele de infecţie. Folosite fără o indicaţie precisă, antibioticele cu spectru larg pot agrava diareele şi provoca infecţii intestinale cu stafilococi sau Candida. Ele sînt însă necesare în formele grave, în care procesul inflamator nu este localizat numai la mucoasă, ci se extinde uneori cu caracter flegmonos în toate straturile peretelui intestinal, creînd riscul de perforaţie a peretelui, precum şi în complicaţiile infecţioase ale bolii. Se pot folosi Ampicilina, Penicilina + Streptomicină, Neomicina, Cloramfenicolul.

Tratament. Boala fiind cronică, necesită un tratament îndelungat, care se adresează atît episoadelor acute cît şi intervalelor de acalmie. Tratamentul complex asociază măsurile de ordin general (repaus, regim, corectarea tulburărilor de ordin psihic), cu cele care vizează înlocuirea pierderilor sanguine proteice şi hidroelectrolitice, combaterea fenomenelor imune, active în patogenia bolii şi tratarea complicaţiilor. El trebuie să ia în consideraţie toţi factorii etiologici şi patogenetici depistaţi la fiecare caz în parte şi să fie adaptat continuu stadiului evolutiv la bolii. Tratamentul se întinde pe o durată de mai mulţi ani. Vîrsta bolnavilor, durata bolii, extensia în suprafaţă şi profunzime a leziunilor, tendinţa la recidive, complicaţiile locale şi sistemice, impun o individualizare a tratamentului.

Tratamentul episodului acut. Repausul la pat, cel mai indicat în condiţii de spitalizare, este necesar; el poate în unele cazuri influenţa singur în mod favorabil durerile abdominale şi diareea.

Modificările psihice variate (iritabilitate, anxietate, depresiune, descurajare, apatie) necesită o atitudine activă din partea medicului, de încurajare, de cîştigarea încrederii bolnavului, de cointeresare a sa la tratament. Convorbiri mai îndelungate (10—20 minute), cu prilejul examenului zilnic al bolnavului, în cursul cărora medicul pătrunde mai adînc în cunoaşterea personalităţii sale psihice, iar pacientul îşi prezintă problemele, preocupările sale personale, pot contribui uneori în măsură importantă la îmbunătăţirea stării psihice a bolnavului.

În unele cazuri este necesară administrarea unei medicaţii psihotrope (v. tabelul 7-IV), care va fi individualizată după tipul de tulburare psihică existentă.

Tratamentul de substituţie va avea în vedere că bolnavul pierde lichide, electroliţi, proteine şi sînge, prin eliminările diareice şi că adeseori este inapetent.

Regimul alimentar trebuie să fie hipercaloric (2 500—3 000 calorii), bogat în proteine, preparat şi prezentat atrăgător. Pe lîngă pîinea prăjită, orezul fiert (ardei, roşii umplute cu orez gătite, din care în final se serveşte numai orezul, orez cu telemea, sau cu mere) în cantitate de 150—200 g (cîntărit nefiert) pe zi, este un aliment bine tolerat, bogat în calorii şi contribuie la reducerea diareelor. Aportul unei cantităţi mari de proteine este important, datorită pierderilor intestinale de proteine, care în cazuri mai grave pot depăşi peste 50 g pe zi şi persistă cîteva săptămîni. Spre a menţine un bilanţ azotat pozitiv, element important pentru obţinerea unei remisiuni, este necesară administrarea a 100—150 g proteine pe zi, sub formă de carne, telemea, brînză de vaci. Dacă există, sau se suspectează o alergie la lapte și produse lactate, acestea vor fi înlăturate prin regim, sau se va putea încerca înlocuirea brînzei de vaci cu brînză și în special telemea de oaie. Cînd preparatele lactate sînt tolerate, ele vor putea fi introduse în regim, în raport cu toleranța bolnavului, ca și ouăle. La bolnavii mai gravi, care nu pot ingera cantitățile de proteine necesare, acestea vor putea fi completate cu perfuzii de aminoacizi sau hidrolizate de caseină și în stări mai grave, perfuzii de sînge. Dacă procesul inflamator ulceros este localizat în colonul distal (pînă la unghiul stîng), există riscul ca printr-un regim lipsit de reziduuri, conținutul intestinal să stagneze în ceco-ascendent, producînd o constipație dreaptă prin stază cecală, cu toate că bolnavul are numeroase eliminări, care sînt însă pseudodiarei, fiind constituite numai din mucus, puroi și sînge. În asemenea cazuri, în raport cu toleranța intestinală, se vor introduce în regim și unele legume soté (morcovi, dovlecei), sfeclă fiartă (salată cu ulei și lămîie) și se pot încerca și unele laxative (oleu de parafină, sulfat de magneziu 5—10 g), pentru a evacua intestinul de fecalele acumulate în ceco-ascendent. Dintre fructe, sînt adesea bine tolerate merele și gutuile coapte la cuptor, afinele, coarnele. Cum regimul este un element important al tratamentului, el va fi preparat cu îngrijire, pentru a fi gustos și acceptat de bolnav și ingerat în cantitățile necesare acoperirii pierderilor. Vor fi înlăturate din regim grăsimile prăjite, celuloza crudă din verdețuri și fructe, alimentele care fermentează (cînd există și un sindrom de fermentație intestinală), băuturile reci. Regimul va fi bogat și în vitamine, iar dacă acesta nu e realizabil, se vor administra vitamine (A, B, C, K), per os sau parenteral. Administrarea de fier per os (Glubifer), sau parenteral (Fier polimaltozat) este adeseori necesară și indispensabilă în anemiile hipocrome de însoțire.

Tratamentul medicamentos. În formele mai ușoare, rezultate bune se obțin cu Salazopirină administrată la început în doze de 6—8 g/zi și apoi scăzîndu-se doza la 4—2 g/zi. După 1—3 săptămîni de tratament apare ameliorarea clinică, cu scăderea numărului scaunelor, a pierderilor de sînge și a febrei, revenirea poftei de mîncare, dispariția durerilor abdominale. Administrarea de Salazopirină va fi prelungită, în raport cu evoluția sub tratament și poate dura și peste un an. În formele mai severe, sau în cele în care Salazopirina nu are efecte favorabile, se recurge la corticosteroizi sau la ACTH. Unele cercetări au arătat că administrarea de corticoizi este mai eficace în primul episod al bolii și cea de ACTH în recidive. Se administrează Prednison 40—100 mg per os/zi, în funcție de gravitatea bolii, cu scăderea treptată a dozei, pînă se obține o ameliorare durabilă a scaunelor. Uneori, la scurt timp după începerea tratamentului apare o ameliorare a tabloului clinic, cu reducerea numărului scaunelor, a pierderilor de sînge, a febrei, creșterea poftei de mîncare; bolnavul se simte mai bine, devine mai optimist, starea de depresiune dispare. Concomitent cu îmbunătățirea tabloului clinic, apare și o ameliorare endoscopică și radiologică, de obicei nu însă atît de promptă și de importantă ca cea clinică. În formele grave și foarte grave, se administrează 100—150 mg Prednison i.v., sau chiar 200 mg Prednison în perfuzie pe 24 ore, doze cu cel mai favorabil efect inhibitor asupra inflamației. Această corticoterapie intensă reduce riscul perforării colonului ulceros și produce în scurt timp o ameliorare a stării generale, reducerea durerilor abdominale, a frecvenței scaunelor și a eliminărilor de sînge și mucus, astfel că după cîteva zile dozele mari iniţiale pot fi micşorate. Corticoterapia în doze mari, care realizează la maximum posibilităţile terapeutice ale corticoizilor, este una din cele mai bune măsuri pentru evitarea reacţiilor adverse ale corticoizilor. Corticoizii pot fi administraţi şi în clismă, cu efecte bune, în special în formele uşoare şi medii, cu localizare rectală, sau cu extensia leziunilor cel mult pînă la unghiul stîng al colonului; se folosesc corticoizi absorbabili pe cale colică: fosfat de Prednisolon 20 mg, sau Acetatul de hidrocortizon 100 mg sau Hemisuccinat de hidrocortizon 100 mg, toate în 100—120 ml soluţie fiziologică de NaCl 1—2 clisme/zi, timp de 7—14 zile. Clismele vor fi păstrate cît timp suportă bolnavul, dar minimum 4 ore.

În unele cazuri soluţia fiziologică de clorură de sodiu poate fi înlocuită cu folos cu mucilagiu de orez călduţ, în aceeaşi cantitate (80—120 ml), care este şi emolient, calmant, la care se poate adăuga Laudanum Sydenhami 8—10 picături, sau Tra opii 10 picături. După retrocedarea procesului inflamator, administrarea clismelor va fi redusă la una la 2 zile şi ulterior, pentru consolidarea succesului terapeutic, timp de 6—8 săptămîni, cîte 2 pe săptămînă. În general tratamentul local cu clisme nu e suficient singur să amelioreze situaţia şi uneori nici nu poate fi suportat de unii bolnavi gravi, cu toleranţa mucoasei rectocolice foarte scăzute. El poate fi însă în unele cazuri asociat cu folos corticoterapiei per orale sau Salazopirinei. În unele cazuri mai grave, sau cînd corticoizii nu sînt toleraţi în administrare per orală, sau se dovedesc ineficienţi, se poate recurge la ACTH în perfuzie, 50—100 mg/zi, 10—20 zile, sau în injecţii intramusculare, 40—80 mg/zi. În cazurile refractare la tratamentele menţionate se poate încerca, sub o urmărire medicală atentă, o terapie cu Azathioprină (Imuran, Imurel), în doză de 2—5 mg/kgcorp/zi, care poate avea uneori rezultate bune. Nu există însă o unitate de vederi cu privire la eficacitatea şi inocuitatea acestei medicaţii, mai ales în administrare îndelungată. În stările infecţioase, septice, în perforaţiile colice, se vor folosi antibiotice: Ampicilină, Penicilină, Cloramfenicol şi altele, în raport cu antibiograma. În formele supraacute, fulminante, tratamentul şi alimentaţia se aplică timp de 1—3 săptămîni numai parenteral: perfuzii de aminoacizi cu adaosuri de electroliţi (sub controlul ionogramei), perfuzii de sînge, corticoizi sau ACTH în perfuzii, vitamine, antibiotice.

Tratamentul megacolonului toxic, ce poate apare în cursul colitei ulceroase, impune măsuri de terapie intensivă: reechilibrare hidrică şi electrolitică în perfuzii, uneori de 5—6 litri lichid pe zi, în raport cu starea de deshidratare, doze mari de corticosteroizi în perfuzie (150—200 mg Prednison sau Hemisuccinat de hidrocortizon), antibiotice cu spectru larg, sau Penicilină 2 400 000 u + Streptomicină 1 g i.m. Introducerea pînă în ileonul terminal a unei sonde de tip Miller-Abbott, care prin aspiraţie funcţionează ca o ileostomie, s-a dovedit în unele cazuri utilă. Dacă cu tot tratamentul intensiv aplicat nu se obţine nici o ameliorare, se va recurge la colectomie.

După obţinerea remisiunii este necesară continuarea unui *tratament de întreţinere şi de profilaxie a recidivelor.* În general corticoizii vor fi reduşi treptat pînă la suprimare. Ei nu pot fi folosiţi pentru profilaxia recidivelor, deoarece dozele de circa 30 mg necesare în acest scop, produc în majoritatea cazurilor, în administrare îndelungată, reacţii adverse, uneori grave. În schimb Salazopirina continuată încă timp de 1—2 ani, în doze de 1 g × 2/zi, care sînt obişnuit bine tolerate, reduce în mod evident riscul recidivelor. O psihoterapie bine condusă, uneori în colaborare şi cu un specialist, poate contribui la consolidarea rezultatelor obţinute. Tot în scopul prevenirii recidivelor, se vor evita consumul de antibiotice pe gură, ingestia de băuturi şi alimente reci şi de lapte, infecţiile acute gastro-intestinale şi ale căilor respiratoii, influenţa factorilor psihici nocivi.

Tratamentul medical conservator, aplicat corect şi folosind posibilităţile enumerate, rezolvă favorabil în cca 90% din cazuri primul episod acut al bolii şi asigură la cca 2/3 din cazurile cronice o existenţă cvasinormală, fără însă a fi lipsită complet de riscul recidivelor.

Un număr de cazuri însă şi anumite situaţii, nu beneficiază de tratamentul medical şi pentru rezolvarea lor favorabilă necesită un tratament chirurgical.

Indicaţiile tratamentului chirurgical. Intervenţia chirurgicală este indicată în două situaţii diferite:

a) Situaţii acute, de urgenţă: hemoragii intestinale masive, perforaţie colică, alte complicaţii acute, megacolonul toxic, cînd tratamentul intensiv medical nu ameliorează în cîteva zile starea gravă a bolnavului.

b) În cursul formei cronice, în care principalele criterii pentru intervenţia chirurgicală sînt:

— Absenţa oricărui răspuns favorabil la un tratament corect şi intensiv.

— Stare de invaliditate, cu durată în jur de 3 ani, provocată de boală.

— Starea intestinului: extensia şi intensitatea leziunilor, modificări cicatriciale sau infecţioase locale, fistule ano-rectale, rectovaginale, stenoze.

— Starea subiectivă: gravitatea şi frecvenţa recidivelor, care pot altera profund starea psihică şi dispoziţia bolnavului pentru viaţă şi muncă.

— Existenţa unor complicaţii secundare: artrite, uveite, hepatopatii.

— Despistarea unei stări de precanceroză, sau durata prelungită a bolii, care creşte riscul unui cancer colic şi impune o operaţie cu caracter profilactic. Cancerele care apar pe fondul unei colite ulceroase au un prognostic sever şi ajung uneori să fie prea tîrziu diagnosticate. Profilaxia lor poate fi realizată, dacă toţi bolnavii cu risc crescut ar putea fi convinşi să se opereze.

— Intervenţia este indicată şi la bolnavii în vîrstă de peste 60 ani, indiferent dacă boala se manifestă acut sau cronic, sau dacă interesează total, ori numai parţial colonul; la această vîrstă mortalitatea, chiar în primul episod al bolii, ajunge pînă la 21% (Fahrländer). La stabilirea indicaţiei intervenţiei chirurgicale şi la pregătirea preoperatorie a bolnavului, colaborarea între internist (gastroenterolog) şi chirurg este deosebit de utilă.

De necesitatea intervenţiei trebuie convins şi bolnavul şi familia sa, cărora trebuie să li se explice cu tact şi cu argumente bine fondate că boala este cronică cu recidive, complicaţii uneori severe, cu risc uneori letal, şi că intervenţia chirurgicală constituie singura speranţă şi posibilitate de vindecare a bolii, că ea îl va pune la adăpost de aceste riscuri şi-i va crea condiţii cvasinormale de viaţă şi de activitate. Operaţia de elecţie este colectomia totală, care întruneşte sufragiile majorităţii chirurgilor. În general, păstrarea rectului nu este indicat[illegible]atorită posibilităţilor de recidivă şi riscului de malignizare a leziunilor [illegible]e.

În [illegible] preoperatorie a bolnavului o importanţă deosebită o au înloc[illegible]r sanguine şi reechilibrarea deficitului proteic. Este de asem[illegible]ministrarea cu 2 zile înainte, în timpul şi după operaţie, de a[illegible]tru larg pentru a preveni peritonita, una din cauzele cele mai [illegible]tante [illegible] mortalităţii postoperatorii, care poate rezulta, fie din colonul şi ţesuturile pericolice infectate, fie din limfaticele şi ganglionii limfatici mezenterici rămaşi, în care s-au pus adesea în evidenţă cantităţi mari de bacterii. În cazul cînd bolnavul a primit o medicaţie cortizonică, chiar cu mai mult timp înaintea intervenţiei, este necesară o nouă administrare de cortizon, pre- intra- şi postoperator. O asemenea schemă de tratament este prezentată în tabelul 7.V (Stelzner).

Ileostomia postoperatorie remanentă necesită îngrijiri speciale, în prezent facilitate de existenţa unor dispozitive tehnice, care uşurează mult pe purtătorii unor asemenea stome.

Tabelul 7.V

Zi	Cortizon	ACTH i.m.
Ziua înainte de operaţie	50 mg i.m., la orele 18	20 mg
În ziua operaţiei	50 mg per os, la ora 6	
	50 mg i.m., cu premedicaţia	
	100 mg în perfuzie, timp de 12 ore	
1 postoperator	150 mg în perfuzie, timp de 24 ore	20 mg
2 postoperator	50 mg în perfuzie; la orele 12—25 mg per os	20 mg
3 postoperator	25 mg × 3 pe zi, per os	20 mg
4 postoperator	25 mg × 2 pe zi, per os	20 mg
5 postoperator	—	—

Regimul alimentar al bolnavilor operaţi devine cu timpul aproape normal, îndepărtîndu-se numai alimentele care se constată că provoacă tulburări (condimentele, legumele crude şi fructele în exces, alcoolul). Pacienţii ajung să cunoască din experienţă alimentele pe care nu le tolerează şi le înlătură singuri din regimul lor alimentar.

Rezultatele colectomiei sînt bune şi majoritatea bolnavilor îşi pot relua activitatea, cu recomandarea de a fi controlaţi periodic. Oprirea tranzitului prin ileostomie poate fi uneori temporară şi este tratată uşor printr-un cateter introdus prin orificiul stomei. Dacă însă ea persistă mai departe, va fi tratată ca o obstrucţie intestinală.

În perioada de remisiune mai pot apărea diverse tulburări intestinale: dureri abdominale, balonări, flatulenţă, constipaţie sau diaree, uneori eliminări de sînge sau mucus. Dacă mai rar acestea pot precede instalarea unei recidive, de cele mai multe ori, ele sînt expresia sensibilităţii şi vulnerabilităţii crescute a mucoasei fragile a colonului la unele mici abateri de la condiţiile fiziologice şi nu necesită un tratament simptomatic.

Terapia episodului acut de colită ulceroasă

1. *Spitalizare*, repaus la pat.
2. *Psihoterapie*, medicamente psihotrope.
3. *Regim alimentar*:
    - — hipercaloric (2 500 — 3 000 calorii)
    - — hiperproteic (100—150 g proteine)
    - — sărac, dar nu lipsit complet de rezidii
    - — evitarea laptelui

4. *Tratament de substituţie:*
   - aminoacizi în perfuzie
   - electroliţi (K, Na) în raport cu ionograma
   - vitamine (A, D, K, C, complex B, B_{12}, acid folic)
   - fier, eventual perfuzii de sînge
   - fermenţi digestivi (Trizim, Cotazym, Festal, Nutrizym)
5. *Tratament medicamentos* de bază
   - corticoizi sau ACTH: doze iniţiale 60—100 mg/zi i.v. cu reducere lentă la 10—15 mg/zi
   - salazopirină 6—8 g/zi, scăzînd pînă la 2—4 g/zi şi final 2 g/zi
   - imunosupresoare, citostatice (?)
6. *Tratament local*
   - clisme cu corticosteroizi în soluţie fiziologică NaCl, sau în mucilagiu de orez + Tra opii, sau Laudanum Sydenhami, reţinute minimum 4 ore
   - supozitoare cu Salazopirină
7. *Antibiotice*, numai în prezenţa unor complicaţii infecţioase sau în stări febrile (Ampicilină, Penicilină + Streptomicină, Neomicină, Cloramfenicol), în raport şi cu antibiograma
8. *Medicaţie simptomatică*
   - opiacee cîteva zile: Tra opii 10—12 picături x 2—3/zi, fosfat de codeină 30 mg x 2/zi
   - anticolinergice, spasmolitice în doze mici.

7.3.7. DIVERTICULOZA COLONULUI

Prezenţa unui număr variabil de diverticuli, care sînt hernii ale mucoasei şi submucoasei prin musculatura circulară a colonului, constituie diverticuloza colică, iar inflamaţia lor poartă numele de diverticulită.

Numai diverticulii congenitali, extrem de rari, au peretele constituit din toate straturile peretelui colic. Sediul de predilecţie al diverticulilor este colonul sigmoid. Frecvenţa diverticulozei creşte cu vîrsta şi se apreciază că la o vîrstă înaintată este prezentă la 30—50% din oameni. La examenele necroptice, frecvenţa diverticulozei colice apare de circa 17 ori mai mare decît cea pe care o întîlneşte clinicianul, ceea ce dovedeşte că ea este foarte des asimptomatică.

Baze etio-patogenice. Etiologia bolii este necunoscută. În patogenia bolii sînt incriminaţi doi factori: o slăbire congenitală a peretelui colic care favorizează protruzia mucoasei şi o creştere de presiune intracolică, provocată de unele stări: constipaţie, spasme colice, aerocolie. Prezenţa diverticulozei a fost semnalată mai frecvent la cei ce folosesc un regim alimentar mai sărac în fibre vegetale şi la care constipaţia este mai des întîlnită, fapt dovedit şi experimental. Constipaţia şi colonul spastic sau iritabil sînt adesea stadii premergătoare diverticulozei.

Baze clinice. Diverticuloza colică este de obicei asimptomatică şi este descoperită în cursul unui examen radiologic digestiv. Manifestări clinice apar numai în diverticulită (întîlnită în 10—30% din cazuri), sau în alte complicaţii mai rare ale diverticulozei: abcese, hemoragii, perforaţii închise sau deschise cu peritonită, fistule deschise în vezică, vagin, piele, perianale, stenoze, sau obstrucţii complete ale sigmoidului.

În diverticulite, simptomele pot fi mai ușoare: constipație periodică, discomfort, flatulență, sau mai intense, acute: dureri și contractură musculară în groapa iliacă stîngă („apendicită stîngă“ sau „apendicita bătrînilor“), febră, frisoane, leucocitoză, mai rar rectoragii. Diverticulitele acute manifestă tendința de a recidiva și a evolua spre o diverticulită cronică. În aceasta predomină constipația, flatulența, dureri surde, sau senzație de tensiune în groapa iliacă stîngă.

Tratament. În diverticuloza necomplicată nu este indicat nici un tratament specific, ci doar evitarea constipației și a aerocoliei. În caz de constipație, se vor introduce în regim vegetale, care sînt bine tolerate de unii bolnavi și se va administra oleu de parafină sau laxative ușoare. Deosebit de utilă s-a dovedit administrarea de tărîțe de grîu, o linguriță pînă la o lingură, dimineața și seara, care regularizează scaunul. În diverticulita acută, tratamentul va consta în repaus la pat, regim cu lichide și în raport cu gravitatea stării, dezinfectante intestinale (Saprosan 4 comprimate/zi) sulfamide greu rezorbabile (Sulfasuxidine) antibiotice (Negamicin 2—4 g/zi, Ampicilină 1 g la 6—8 ore, asociată cu Streptomicină 1/2 g de 2 ori/zi). Simptomele retrocedează sub tratament în 9—10 zile, în formele ușoare.

Tratamentul chirurgical este indicat în formele cronice severe, în cele cu complicații: abcese, perforații, obstrucții colice, fistule, hemoragii grave și cînd se suspectează un cancer colic. Obiectivul său principal este rezecția porțiunii de colon afectate, cu restabilirea tranzitului colic. O rezecție primară este însă rar posibilă, din cauza unor procese inflamatorii cu indurații și scurtări ale mezocolonului, a existenței unei obstrucții, sau a altor modificări locale. De regulă, într-un prim timp se realizează proximal de segmentul afectat, de obicei pe colonul transvers, o colostomie „în țeavă de pușcă“ (stoma funcțională a colonului proximal de partea dreaptă și stoma nefuncțională pe partea stîngă a inciziei abdominale); după 6 luni — 1 an, se procedează la al doilea timp, rezecția colonului afectat (de obicei sigmoidul), cu anastomoză termino-terminală și după o perioadă de cîteva săptămîni se închide în al treilea timp colostomia, tot printr-o anastomoză termino-terminală.

Rezecția segmentului intestinal atins, cu restabilirea tranzitului, la scurt timp după colostomie, nu este indicată, deoarece dispariția proceselor inflamatorii locale nu se produce decît în circa 6 luni de la suprimarea din calea trecerii fecalelor a focarului infectat.

Diverticuloza care interesează întreg colonul și necesită un tratament chirurgical, nu impune obligator o colectomie completă. În acest caz se poate recurge fie la o hemicolectomie stîngă, fie la o rezecție a colonului descendent și a sigmoidului, cu anastomoză termino-terminală, deoarece diverticulii localizați în colonul drept nu dau în general tulburări. Atitudinea chirurgicală, în cazul complicațiilor diverticulitei, este diferită după stituația existentă.

Perforația colică necesită laparatomia de urgență, cu sutura perforației, sau colostomie pe transvers, dacă perforația nu poate fi descoperită, și drenaj. Abcesele peridiverticulare sînt deschise și drenate.

În abcesele închistate, procesele stenozante și fistulele colice, intervenția în trei timpi constituie procedeul de elecție.

Coexistența unui carcinom colic impune o rezecție colică, a cărei întindere este dictată de situația și extensia procesului neoplazic.

7.3.8. TUMORILE BENIGNE ALE COLONULUI ŞI RECTULUI

Aceste tumori sînt reprezentate de polipi adenomatoşi unici sau multipli, care apar cu o frecvenţă care creşte dinspre cec spre rect. Ei sînt uneori pediculaţi, mobili, alteori au o bază largă de implantaţie (polipi sesili). Numărul şi dimensiunile polipilor adenomatoşi este variabil. Mai rar ei sînt diseminaţi pe întreg colonul: polipoză *recto-colică*, afecţiune adeseori familială-ereditară. În unele cazuri polipoza este circumscrisă numai la nivelul rectului: *polipoză rectală*. Tumori benigne mai rare sînt *papiloamele viloase*, cu sediul de obicei rectal. O formă mai rară de polipoză de obicei familială este *sindromul Peutz-Jegers*, care asociază prezenţa unor pete mici pigmentare melanice, localizate perinazal, perilabial, pe mucoasa bucală şi mai rar pe mîini, cu polipi multipli, localizaţi pe stomac, intestin subţire (unde sînt de obicei mai numeroşi), colon şi rect.

În regiunea anală, tumori benigne frecvente sînt reprezentate de *papilele anale hipertrofice* (papilită hipertrofică), din care se pot dezvolta polipi de tip fibromatos.

Baze clinice. Simptomele tumorilor benigne pot fi variate şi depind de sediul, extensia, dimensiunea şi mobilitatea tumorilor respective. Cu cît sînt situate mai aproape de anus, tumorile benigne produc mai precoce tulburări. Cele mai frecvente simptome sînt: hemoragii, dureri, senzaţie de corp străin, de presiune, falsă nevoie de defecaţie. Tumorile viloase rectale produc de obicei secreţii abundente (pînă la 10—15 l/zi), care pot provoca stări de deshidratare, tulburări electrolitice importante, hiperaldosteronism secundar (sindrom Bartter). În numeroase cazuri tumorile benigne pot evolua fără simptome.

Evoluţia lor este cronică şi problema principală care se pune este aceea a posibilei lor malignizări. Dacă pentru unii polipi (solitari, polipi anali tipici), aceasta este rar observată, nu există nici-un criteriu care să ne permită să afirmăm că un papilom adenomatos este total lipsit de riscul unei malignizări. Aceasta este îndeosebi frecventă în polipoza familială a colonului (aproape 100% din cazuri), în tumorile viloase (în 50%) şi în polipii de dimensiuni mari. Dimensiunea critică a polipilor pentru malignizare este în jur de 1—1,2 cm diametru. Hemoragia este adesea un semn de suspiciune pentru degenerarea malignă.

Diagnosticul tumorilor benigne se realizează cu ajutorul tuşeului rectal, al recto- şi colonoscopiei şi examenului radiologic (clismă baritată şi examen în dublu contrast). Descoperirea unui polip la examenul rectal (tuşeu, rectoscopie) impune examinarea completă a întregului colon, în care se pot descoperi şi alţi polipi, sau o polipoză a întregului colon.

Tratamentul constă în înlăturarea tumorilor benigne descoperite. Cînd polipii sînt solitari, sau puţin numeroşi şi localizaţi numai în regiuni (recto-sigmoid), în care sînt abordabili pe cale endoscopică, ei pot fi extirpaţi pe această cale cu ajutorul unor instrumente speciale (ansă diatermică etc.). După asemenea extirpări este obligatoriu examenul histologic al tumorii scoase, chiar cînd ea are un aspect benign, şi un control endoscopic repetat periodic.

Papilita hipertrofică, uneori cu polipi anali bine individualizaţi, este considerată uneori ca o formă de reacţie, individuală, secundară prezenţei unor hemoroizi. Unii autori au observat că în asemenea cazuri, după tratarea radicală a hemoroizilor, papilita hipertrofică şi polipii nu mai evoluează progresiv. Polipoza colică (mai ales forma familială) impune o rezecţie a întregului segment colic pe care sînt prezenţi polipii, sau o colectomie totală, necesară din cauza malignizării, care apare aproape constant în această afecţiune. În tumorile (papiloame) viloase ale rectului, este indicată amputarea rectului. În cazurile în care intervenţiile radicale pentru tumori benigne, deşi bine justificate, nu sînt acceptate de bolnav, se vor încerca rezecţii şi electrocoagulări pe cale endoscopică a tumorilor, urmate de controale periodice endoscopice şi radiografice, pentru ca în cazul apariţiei chiar numai a unei suspiciuni de malignizare, să se procedeze la o intervenţie radicală.

7.3.9. TUMORILE MALIGNE ALE COLONULUI ŞI RECTULUI

Cancerele de colon şi rect se întîlnesc ceva mai frecvent la bărbaţi decît la femei (3:2) şi sînt adenocarcinoame, cu excepţia cancerului anal, care are ca punct de pornire epiteliul pavimentos. Cancerele colice şi anorectale reprezintă 12—14% din toate cancerele; 60—75% sînt localizate în rect şi sigmoidul inferior şi pot fi diagnosticate precoce prin rectoscopie, iar 70—75% din acestea sînt accesibile tuşeului digital rectal (Spiesman). Sînt considerate ca stări precanceroase: polipoza colică familială, tumorile benigne (papiloame, tumori viloase, polipi) şi rectocolita ulcerohemoragică cu o durată de peste 10 ani.

Baze clinice. Simptomele sînt variate şi apar cu atît mai precoce cu cît tumoarea este situată mai distal. În cancerele colonului drept (cca 14%) şi transversului (6%), simptomele mai frecvent întîlnite sînt: flatulenţă, dureri, uneori cu caracter de colică, diarei, anemie secundară şi slăbire. În cancerele de colon stîng (25%) predomină constipaţia, uneori alternată cu diaree şi fenomene obstructive intestinale.

În cancerul rectal (55—60%) se întîlnesc neregularităţi ale defecaţiei, scurgeri sanguinolente, serosanguinolente, uneori amestecate şi cu puroi, modificări ale calibrului fecalelor, scădere în greutate. Durerile, senzaţia de corp străin, tenesmele, observate în unele cazuri, pot adesea lipsi. Cancerul anal, la început asimptomatic, provoacă cu timpul dureri anale surde, continui, exacerbate de defecaţie, cu care prilej apare adesea şi o secreţie serosanguinolentă.

Simptomele menţionate la cancerul anorectal, precum şi cea mai mică suspiciune cu privire la prezenţa unei tumori rectale, sau sigmoidiene, impun obligatoriu un tact digital rectal, un examen rectoscopic şi cînd este posibil colonoscopic (eventual cu biopsie) şi un examen prin clismă baritată al colonului.

Tratamentul este de regulă chirurgical şi are ca obiectiv înlăturarea radicală a tumorii, de obicei printr-o rezecţie largă (hemicolectomie dreaptă sau stîngă, pentru tumorile de colon ascendent sau descendent), cu extirparea ganglionilor regionali.

Intervenţia este precedată de un tratament preoperator, care vizează în raport cu tulburările existente, corectarea sau ameliorarea unei anemii, a unei deficienţe proteice sau vitaminice şi favorizează reducerea riscurilor infecţioase postoperatorii, prin administrarea unei sulfamide neresorbabile (Ftalilsulfatiazol). În unele cazuri, care se prezintă cu obstrucţie intestinală acută, intervenţia va fi practicată de urgenţă.

7.3.10. HEMOROIZII

Hemoroizii sînt dilatații varicoase ale plexurilor venoase hemoroidare. Ei sînt constituiți din venule submucoase sau subcutanate, arteriole nemodificate, cu un grad de fibroză și infecție cronică înconjurătoare. Se întîlnesc cu precădere la vîrsta adultă și nu produc întotdeauna tulburări.

După origine se disting:

— *Hemoroizii interni* sau submucoși, se dezvoltă din plexul venos hemoroidar superior, care comunică cu sistemul venei porte.

— *Hemoroizii externi*, subcutanați, situați distal de orificiul anal, își au originea în plexul venos hemoroidar inferior, care comunică cu sistemul venei cave inferioare.

— *Hemoroizii intermediari*, situați în canalul anal, acoperiți de epiteliul plat, polistratificat al acestuia.

Baze etiologice și patogenice. La constituirea hemoroizilor participă numeroși factori, dintre care cei mai importanți sînt:

— Factorii care provoacă un obstacol în întoarcerea venoasă din circulația hemoroidală, generator de stază: constipația, efoturile prelungite și repetate de defecație, poziția șezîndă prelungită, sarcina, hipertensiunea portală.

— Congestii și staze venoase în micul bazin, de origine hormonală (menstre, sarcină, adenom de prostată), mecanică (automobilism, călărie, tumori ale sigmoidului inferior și rectului proximal), alimentară (condimente, alcool).

— Inflamații regionale: anite, rectite, ano-rectite. Acestea pot să fie favorizate și de staza venoasă deja existentă, în evoluția ulterioară putîndu-se stabili un cerc vicios, în care staza hemoroidară și inflamația se întrețin reciproc. Eczemele perianale și pruritul anal însoțit de grataj agravează situația locală.

— Componentă ereditară, demonstrată de prezența uneori a hemoroizilor cu caracter familiar, în mai multe generații și la mai mulți membri ai aceleiași generații. Cu această componentă este adesea corelată o insuficiență generală a țesutului conjunctiv, care se exprimă prin asocierea frecventă cu alte afecțiuni cu același fond: varice, varicocel, hernii, emifzem, la aceeași persoană sau la alți membri ai familiei.

— Participarea anastomozelor arterio-venoase, prezente în regiunea ano-rectală, a fost de asemenea discutată; după unii sîngele roșu din hemoragiile hemoroidare ar fi de origine arterială și ar proveni din această cale.

Baze clinice. Hemoroizii externi nu provoacă suferințe decît în cazul unei trombozări acute. Mulți purtători de hemoroizi interni descoperiți la un examen rectoscopic de rutină nu prezintă nici-o tulburare subiectivă. Pe de altă parte nu există nici o relație între numărul și dimensiunea hemoroizilor și suferințele pe care ei le provoacă. Cum tonusul sfincterian și starea de umplere a venelor hemoroidare poate prezenta variații mari la aceeași persoană și la un interval scurt de timp, se înțelege că și aspectul hemoroizilor va varia în același sens. Suferințele hemoroidare sînt foarte variate, se pot combina în diverse feluri și prezenta intensități deosebite. Cele mai frecvente sînt:

— Hemoragiile, care apar adesea, înconjurînd fecalele, sau sub formă de sînge care țîșnește sau picură după defecație, reprezintă complicația cea mai obișnuită a hemoroizilor interni. Ele constituie o cauză frecventă de anemie feriprivă (anemie posthemoragică cronică secundară).

— Dureri uneori intense și arsuri în și în jurul anusului.

— Prurit anal, uneori chinuitor, care provoacă prin grataj eroziuni și escoriații ce se pot infecta.

— Eczeme anale acute sau cronice.

— Pachetele mai voluminoase de hemoroizi interni pot prolaba în cursul defecației prin canalul anal, revenind în interior spontan. Cu timpul însă, pacientul trebuie să-și reducă singur prolapsul hemoroidar, care în faze mai tardive, rămîne permanent, putîndu-se ulcera, infecta, sau tromboza.

— Adeseori se constituie o constipație cronică proctogenă, cu eliminări la început de fecale dure, adesea dureroase, urmate de fecale mai moi. Uneori apare o nevoie frecventă de defecație, fără însă a fi urmată de o eliminare adevărată.

— Trombozele acute hemoroidare perianale externe se însoțesc uneori și de tromboflebită cu dureri intense și edem inflamator.

— Alcoolul, cafeaua, condimentele (piper, paprica, hrean, muștar etc.), abuzul de laxative, diareele pot intensifica sau activa o suferință hemoroidală latentă.

Tratament. Majoritatea cazurilor nu reclamă un tratament. Mulți bolnavi cu hemoroizi necomplicați beneficiază de un tratament conservator, care cuprinde măsuri terapeutice generale și medicamentoase.

Măsurile generale de tratament sînt suficiente pentru cazurile ușoare și mijlocii; ele constau din:

— înlăturarea tuturor factorilor, care din anamneză rezultă că participă la producerea, întreținerea și activarea suferințelor hemoroidale: poziția șezîndă prelungită, alimente iritante (condimente, alcool, cafea) sau fermentescibile, cu celuloză redusă etc.

— Asigurarea unui scaun regulat și combaterea constipației, de preferință prin mijloace naturale și numai în caz de nereușită, cu laxative ușoare (sămînță de in, lactoză) și nu folosite continuu.

— Igiena anală, realizată prin spălarea regiunii, după defecație cu săpun sau cu un burete muiat în apă caldă sau rece, după temperatura pe care o tolerează mai bine bolnavul.

— Exerciții de închidere și deschidere a anusului în număr de 30—40—80 ori de trei ori pe zi, în ritm de o contracție sfincteriană pe secundă și o relaxare pe secundă. Deosebit de utile, ele ameliorează nu numai circulația regională ci și funcția voluntară a sfincterului extern, care se alterează cu vîrsta și combat staza venoasă.

— Băi calde de șezut cu apă sau ceai de mușețel, care ameliorează durerile.

Măsurile medicamentoase la care se recurge în suferințele acute (tromboflebite, crize acute, prurit anal), sînt reprezentate de: unguente sau supozitoare care conțin corticosteroizi, asociați cu substanțe dezinfectante, antiinflamatoare, antibiotice și anestezice (Hemorzon 1—3 supozitoare pe zi, Fenilbutazon unguent). Ele sînt indicate în special în procesele inflamatorii din regiunea anală, în anite și anorectite. Deși într-un număr redus de cazuri, preparatele cu corticosteroizi pot exacerba procese inflamatorii-purulente sau alte leziuni locale (fisuri, fistule, tromboflebite hemoroidare), ele sînt utile în marea majoritate a cazurilor. Preparatele respective vor fi administrate pe o perioadă de 5—10 zile, urmărindu-se răspunsul și toleranța bolnavului, mai cu seamă dacă conțin și anestezice, care pot sensibiliza bolnavul.

Nu este indicată aplicarea prelungită de corticoizi, deoarece poate favoriza dezvoltarea unor procese inflamatorii-supurative, ori eczematoase, sau a unei infecţii micotice.

Ca medicamente adjuvante se mai pot folosi fermenţi digestivi (Trizim, Cotazym, Festal, Nutrizym), cînd există deficienţe enzimatice, pancreatice sau intestinale, sau preparate care ajută la normalizarea disbacteriei intestinale (Saprosan). Tratamentul medicamentos, corect aplicat, are efecte favorabile asupra suferinţelor hemoroidare, dar nu le poate de obicei vindeca complet.

Hemoroizii externi necesită tratament în trombozele acute ce se constituie în interiorul lor. În primele 48 ore, tratamentul constă în excizia care poate fi efectuată însă şi pînă în a 8—10 zi, dacă procesul flebitic este puţin important. După o prealabilă anestezie la baza nodulului trombozat cu xilină 1%, se face o incizie în formă de elipsă pe pielea nodulului şi se evacuează prin exprimare chiagurile, care uneori ies singure. Sîngerarea de obicei redusă, este oprită prin compresiuni cu un tampon îmbibat cu adrenalină sol. 5%, sau prin diatermo-coagulare. Se aplică un mic pansament cu Romplast timp de 2—3 zile pe care pacientul şi-l schimbă după fiecare scaun; concomitent el va face zilnic băi de şezut cu ceai de muşeţel. În cazurile cînd procesul tromboflebitic acut interesează mai mulţi hemoroizi şi tratamentul prin excizie nu este posibil, administrarea intramusculară a unui derivat de Fenilbutazon (Tomanol) 600—900 mg pe zi, timp de 2—3 zile, produce de obicei o retrocedare rapidă a tromboflebitei. În caz de recidivă, se repetă injecţiile şi se completează tratamentul cu Fenilbutazon 3 comprimate/zi, trei zile consecutive. Medicaţia antiinflamatoare nespecifică (Fenilbutazon, Brufen) administrată per os, este utilă dealtfel în toate procesele tromboflebitice hemoroidare.

Hemoroizii interni, cu suferinţe importante (hemoragii masive, prolaps), beneficiază de tratamentul cu injecţii sclerozante. Efectuate cu o tehnică corectă, injecţiile sclerozante dau rezultate mai bune şi la fel de durabile ca şi tratamentul chirurgical. Soluţiile cel mai des folosite sînt sol. 5% de clorhidrat dublu de chinină şi uree, sau sol. 20% de clorhidrat dublu de chinină cu extr. sau Tra Catechu 2 g. Din această soluţie se injectează submucos prin rectoscop 7—15 picături pe şedinţă, făcîndu-se în total 5—8 şedinţe, la intervale de timp crescînde (5—20 zile). Rezultatele sînt deosebit de bune atît în prolapsurile cît şi în hemoragiile mari hemoroidare, ameliorarea evidentă survenind adesea după prima şedinţă.

Tratamentul nu trebuie făcut decît de un specialist care stăpîneşte perfect tehnica. În cazurile în care metoda sclerozantă nu este aplicabilă (noduli hemoroidari mari), sau nu dă rezultate, au fost propuse şi alte măsuri terapeutice: electrocoagularea diatermică cu un ac foarte fin sau termocauterizarea, care au ca rezultat sclerozarea nodulului hemoroidar, ligatura strînsă a bazei nodulului cu un fir de perlon, sau ligatura cu inel de gumă a bazei nodulului hemoroidar, cu necroză consecutivă a acestuia. Şi aceste procedee nu trebuie aplicate decît de specialiştii care cunosc bine tehnicile respective, deoarece o tehnică incorectă poate produce accidente grave. Intervenţia chirurgicală este rezervată în special pentru hemoroizii interni şi intermediari care sîngerează sau prolabează, neinfluenţaţi favorabil de terapia sclerozantă şi pentru hemoroizii complicaţi cu tromboze, infecţii sau strangulaţii. Pentru exereza hemoroizilor au fost propuse mai multe tehnici: tehnica Whitehead care este dificilă, expune la lezarea sfincterului intern, cu tulburări ulterioare de continenţă şi la constituirea unor cicatrici circulare perianale, tehnica propusă de Milligan şi Morgan, indicată pentru hemoroizii interni procidenţi, tehnica lui Buie (variantă a tehnicii Whitehead), indicată în cura hemoroizilor cu procidenţă masivă, tehnica descrisă de Gabriel pentru tratamentul hemoroizilor externi uneori complicaţi şi cu fisură, localizaţi la nivelul comisurei anale posterioare şi care se constituie uneori la femei. Toate aceste procedee corect indicate şi efectuate dau rezultate excelente şi realizează o bună reconstituire anatomică.

Măsurile terapeutice generale şi medicamentoase au de obicei un caracter paleativ, cu ele neobţinîndu-se decît ameliorări trecătoare ale simptomatologiei hemoroizilor. Apreciate în durată, aceste măsuri nu sînt însă eficiente şi suficiente. Vindecarea este posibilă numai prin înlăturarea plexului hemoroidar afectat şi ea poate fi realizată, fie prin sclerozarea, fie prin ligatura hemoroizilor, fie prin intervenţii chirurgicale de tip Milligan-Morgan, Whitehead etc., tipul de tehnică depinzînd de situaţia locală şi de experienţa chirurgului.

7.3.11. FISURA ANALĂ

Fisura anală este o ruptură sau un ulcer longitudinal al mucoasei din interiorul canalului anal care penetrează pînă în sfincterul intern. Ea constituie una din cele mai dureroase afecţiuni ale regiunii anale. Se întîlneşte mai rar la copii şi cu precădere între 30—50 ani. De obicei unică, este localizată la nivelul comisurilor, mai ales a celei posterioare (80—90% din cazuri) şi poate fi acută sau cronică.

Baze etio-patogenice. Producerea unei fisuri anale se poate datora unei rupturi mecanice a mucoasei la nivelul zonelor sale mai slabe şi mai puţin vascularizate, comisurile, prin fecale dure, corpi străini, sau unei tromboze hemoroidare subcutane infectate. Ea apare frecvent pe un teren hemoroidar şi trebuie deosebită de ragadele anale. Acestea sînt leziuni epiteliale superficiale, fără interesarea ţesuturilor subiacente, mici, multiple, observate frecvent la persoanele cu hemoroizi şi eczeme anale suprainfectate, mai ales cu micoze, sau la cei cu o piele foarte subţire în regiunea anală, în special după aplicări repetate de unguente, care o fac mai moale şi mai friabilă.

Baze clinice. Fisura acută apare de obicei brusc după un scaun dur, sau după diarei şi se manifestă prin dureri extrem de vii, însoţite de o contractură intensă a sfincterului anal, care apar la scurt timp după fiecare defecaţie şi persistă uneori cîteva ore, sau mai mult. Durerea iradiază şi spre coapsă, vezică, prostată şi se poate însoţi şi de disurie. Uneori este provocată şi de un efort de tuse sau de mers. Adeseori este prezentă şi o sîngerare de importanţă variabilă, care în stadiul cronic poate genera o anemie feriprivă. Dacă fisura nu se vindecă spontan, sau prin tratament după cîteva săptămîni sau luni, ea trece în stadiul cronic, în care deşi durerile sînt mai puţin intense, prin repetarea lor chinuitoare după fiecare defecaţie, contribuie la instalarea unei constipaţii cronice prin evitarea defecaţiei, alterează starea generală, produc slăbirea în greutate, tulburări ale echilibrului psihic, uneori stări nevrotice, cu tendinţă la sinucidere. Uneori, plecînd de la fisură se constituie o fistulă internă incompletă (intrasfincteriană), care este greu diagnosticabilă.

Tratamentul se realizează cu măsuri generale, comune fisurilor acute şi cronice şi cu măsuri locale.

Măsurile generale urmăresc:

— Evitarea şi combaterea constipaţiei şi normalizarea scaunului, care reprezintă şi un mijloc de prevenire al fisurilor, prin regim bogat în vegetale şi oleu de parafină la nevoie, şi

— Combaterea contracturii spastice a sfincterului, prin comprese calde sau băi de şezut calde.

Măsurile locale sînt reprezentate de:

— Aplicaţii de soluţii de Nitrat de argint 2%, sau Violet de Genţiană 1%, care pot fi utile în fisura acută.

— Dilataţia sfincteriană, procedeu utilizat de mult timp sub anestezie generală, trebuie făcută cu forţă dozată, deoarece o dilatare prea puternică poate produce rupturi sfincteriene importante cu consecinţe grave, iar una prea slabă rămîne ineficientă dacă nu produce rupturi mici în interiorul fisurii, care persistă în continuare. Dacă dilatarea a fost efectuată corect, durerile dispar repede şi adeseori chiar prima defecaţie nu mai provoacă durerile caracteristice. Dilataţia este urmată uneori de recidive. În fisura cronică ea este insuficientă.

— Injecţia fisurii cu o substanţă sclerozantă sau anestezică dă rezultate bune, cu deosebire în fisurile acute. Tehnica injecţiei este următoarea: după o anestezie locală cu xilină şi punerea în evidenţă a fisurii, se injectează cu un ac nr. 18, sub un unghi de 45° sub baza fisurii, care se simte cu vîrful acului, mai indurată, o picătură din soluţia sclerozantă pentru hemoroizi (W. Roschke), sau 0,3—0,5 ml sol. chinină 5% (R. Bensaude), sau o substanţă anestezică (xilină 2% 4—5 ml).

— Excizia în bloc a fisurii împreună cu ţesuturile indurate înconjurătoare este tratamentul de elecţie al fisurilor cronice. Ea este adesea completată cu o sfincterectomie a sfincterului intern şi trebuie să îndepărteze concomitent toate anomaliile existente la nivelul regiunii anorectale (fistule interne incomplete sau fisuri, marisce, papile, cripte vecine).

În fisurile cronice aplicaţiile cu corticosteroizi sînt contraindicate, deoarece pot agrava evoluţia unei fistule coexistente.

La unii pacienţi care au avut suferinţe intense, se poate constata după vindecarea fisurii o persistenţă prin automatism psihic a durerii, fără contractură sfincteriană. Descoperirea unei asemenea situaţii impune aplicarea cu răbdare a unor măsuri adecvate de psihoterapie.

7.3.12. FISTULELE ANORECTALE

Fistulele anorectale sînt traiecte neregulate care realizează de obicei o comunicare patologică între mucoasa rectală şi suprafaţa cutanată din vecinătatea anusului. Deşi se disting diferite forme: fistule interne şi externe, complete şi incomplete, fistule subcutanate şi submucoase, fistule intra-, trans- şi extrasfincteriene, această distincţie nu are importanţă practică, deoarece la acelaşi pacient o fistulă poate îmbrăca în cursul evoluţiei ei cronice diverse forme. Important este însă din punct de vedere terapeutic, să se precizeze dacă orificiul rectal al fistulei este situat deasupra, sau dedesubtul ridicătorului anal. Prima este rară, dar pune probleme dificile de tratament; cele mai frecvente sînt fistulele cu orificiul rectal situat subsfincterian. Uneori traiectul fistulos este ramificat, cu unele derivaţii deschise la exterior şi altele închise (oarbe).

Baze etiologice și patogenice. Cauzele cele mai frecvente sînt reprezentate de un abces în regiunea respectivă, cu punct de plecare hemoroizi trombozați și supurați, infecția unei cripte Morgagni, sau o fisură anală acută ori cronică. Cauze mai rare sînt: tuberculoza (1—2%), sifilisul, gonococia, cancerul anorectal, limfogranulomul inghinal, actinomicoza, boala Crohn sau colita ulceroasă, diverticulita colică, infecții cronice ale prostatei, corpi străini.

Baze clinice. Fistula are o evoluție cronică, fără tendință la vindecare spontană și care depinde de condițiile anatomice, de poziția și dimensiunea traiectului fistulos și a abceselor existente, de tipul și virulența germenilor în cauză și de reactivitatea și rezistența la infecții a bolnavului. Prin orificiul extern al fistulei se scurge continuu sau intermitent o secreție purulentă. Uneori fistula se închide o perioadă de timp, pentru a se redeschide, cîteodată cu stare febrilă. Alteori apar la perioade de timp variabile abcese perirectale. Pruritul sau durerea locală se întîlnesc frecvent și sînt exacerbate de defecație. Din cauza secrețiilor apoase sau purulente apar adesea iritații, eczeme, macerații ale pielii, sau polipi în regiunea anală.

O formă mai puțin cunoscută este fistula incompletă internă intrasfincteriană, care adeseori nu este diagnosticată. În acest caz, bolnavii sînt constipați din cauza hipertoniei sfincteriene, au dureri după defecație, mai ales cînd fecalele sînt dure și care spre deosebire de durerile din fisurile anale sînt tardive (la 5—20 minute după defecație). În unele cazuri apare prin anus o secreție, care cu timpul produce iritații în vecinătatea anusului și uneori eczeme sau micoze perianale. Uneori fistula este precedată de o fisură anală.

Tratamentul. Înaintea tratamentului este necesară precizarea cauzei fistulei. Dacă fistula apare în cursul unei boli (tuberculoză, cancer, boală Crohn etc.), va trebui făcut pe lîngă tratamentul fistulei și pe acela al bolii de bază. Cum fistulele nu se vindecă decît rareori spontan sau prin tratament conservator (cauterizare sau sclerozare cu diverse paste, soluții etc.), vindecarea radicală nu se obține decît chirurgical, prin incizie sau excizie completă a traiectului, sau traiectelor fistulei, urmărindu-se să se asigure integritatea funcțională a sfincterului. Dacă fistula este în legătură cauzală cu hemoroizi, este indicată mai întîi tratarea hemoroizilor, care reduce frecvența complicațiilor postoperatorii.

Tratamentul medical se rezumă numai la menținerea unei igiene corecte a regiunii anale, cu băi de șezut, iar pentru îngrijirea pielii se pot folosi paste de tipul următor:

— Xeroform
— acid boric āā 0,6 g
— unguent ultralan 10 g
— oleu de măsline 3 g
— pastă de zinc moale ad 30 g

M.f. ungt. Ds. ext.

Folosirea antibioticelor și în special a penicilinei, față de care mulți din germenii prezenți sînt rezistenți, nu este eficace, decît cînd un proces acut inflamator riscă să se transforme într-un abces; în asemenea cazuri se poate recurge la un antibiotic cu spectru larg.

7.4. BOLILE FICATULUI

Prof. dr. doc. V. RUNCAN

7.4.1. HEPATITELE ACUTE VIRALE

Hepatitele virale apărute sporadic sau epidemic, în anumite regiuni sub forme endemo-epidemice constituie cele mai frecvente hepatite acute.

Baze etiopatogenice. Hepatitele acute virale se datoresc infectării organismului cu virusuri hepatotrope, mai cunoscute fiind hepatita cu virus tip A, denumită şi infecţioasă şi hepatita cu virus tip B, numită şi serică. Prima are calea de pătrundere digestivă (alimente sau ape infectate) şi o incubaţie de 3—6 săptămîni, iar ultima calea parenterală (injecţii, perfuzii de sînge sau plasmă, excoriaţii tegumentare în contact cu produse biologice infectante, manevre dentare, tatuaje ş.a.) şi o incubaţie mai lungă de 6 săptămîni pînă la 6 luni. Hepatitele cu virus B se pot transmite şi pe cale digestivă, dacă pătrund produse biologice infectante, spermă, în care se găseşte AgHB (asociat infecţiei virale) la contacţii direcţi, coabitanţi sau parteneri sexuali.

Antigenii virali mai bine cunoscuţi sînt antigenii hepatitei B de suprafaţă AgHBs şi de corp AgHBc, ambii infectanţi, apărînd în sînge înaintea bolii clinice sau subclinice şi persistînd cîteva săptămîni de la debutul bolii. Unii bolnavi rămîn purtători cronici de AgHB, asimptomatici sau cu mici anomalii hepatice. Antigenii respectivi se pot transmite şi pe cale verticală de la mame gravide purtătoare de AgHB la copiii lor, iar primitorii respectivi pot face boala clinică sau subclinică sau rămîn sănătoşi. În formele cronice de hepatite AgHBs pozitive s-a descris şi un antigen denumit *e*, care ar fi un complex imun apărut prin o dereglare imunologică faţă de stimulul antigenic primar persistent. Acest antigen este frecvent asociat cu particule Dane, deci ar include o infecţiozitate a sîngelui respectiv; în hepatita cronică el este considerat ca un marker al evoluţiei progresive a bolii. În cursul evoluţiei necomplicate a unei hepatite cu virus B, o eliminare imună completă a virusului şi a antigenilor virali se traduce prin dispariţia AgHB din ser şi ţesuturi. O reacţie imună optimă a organismului faţă de componentele AgHB produce probabil o imunitate definitivă.

În afară de hepatitele virale de tip A şi B există mai rare şi hepatite produse de alte virusuri, aşa-zise hepatite non-A şi non-B, apoi virusul mononucleozei infecţioase şi al bolii citomegalice.

Se admite că rezervorul virusurilor hepatitei virale este omul, dar în ultimul timp s-au incriminat şi unele maimuţe din parcurile zoologice. Este posibil ca transmisia să aibă loc şi prin vectori mecanici, ţînţari sau alte insecte, care ar avea în saliva lor AgHB, dezvoltat după ingerarea de sînge infectant. În hepatita tip A calea fecale-gură este cea obişnuită (prin alimente sau ape poluate cu dejecţii infectante). Nu se cunoaşte un marker antigenic sigur al hepatitei A, încît detectarea bolii clinice sau subclinice nu poate fi precizată ca tip de infecţie.

Recent s-a descris antigenul hepatitei A sub forma unor corpusculi virali în scaunele convalescenţilor de hepatită cu incubaţie scurtă, dar punerea lor în evidenţă ţine încă de posibilităţile laboratoarelor de cercetare. Viitorul va arăta dacă antigenul presupus al hepatitei A este real. Antigenul hepatitei B este astăzi decelabil prin mai multe metode şi tehnici (dubla imunodifuzie

Outcherlony, contraelectroforeza, fixarea complementului, radioimunodifuzia, ultimele două fiind şi cele mai sensibile) atît la bolnavi acuţi şi cronici, cît şi la purtători sănătoşi. La bolnavi cu hepatite cronice şi ciroze AgHB a fost găsit în 20—40% din cazuri, iar frecvenţa purtătorilor sănătoşi de AgHB este mai mare la personalul care îngrijeşte bolnavii de hepatite virale, la cei din laboratoare, care prelucrează sîngele sau urinele bolnavilor, la personalul din staţiile de hemodializă sau din serviciile de oncologie.

AgHB este infecţios ca atare şi mai ales în forma de virus complet (AgHBs plus AgHBc), aşa-numiţii corpusculi Dane. El poate fi transmis la animale şi are o infecţiozitate foarte mare; o particulă la 10 000 000 din sîngele infectant poate produce boala.

În dezvoltarea bolii virale intervin doza infectantă (de obicei mai mare în hepatitele posttransfuzionale), calea de pătrundere şi reacţiile imunologice ale organismului gazdă. Calea parenterală şi reacţiile imunologice deficitare ar condiţiona dezvoltarea de forme mai severe, ca şi de forme cronice.

Baze clinice. Hepatitele virale acute îmbracă o formă comună icterică, cu evoluţie de 2—4 săptămîni a icterului şi cu o stare clinică fără simptome sau semne severe de boală. Convalescenţa începe după 3—5 săptămîni de boală, iar vindecarea clinică, biochimică şi anatomică are loc după 4—6 luni de la debutul bolii, în proporţie de 80—95%. 10—20% rămîn purtători cronici de AgHBs, iar dintre aceştia s-ar alege şi cei cu evoluţie spre cronicitate. Hepatitele virale acute pot îmbrăca şi forme atipice, anicterice sau subclinice, cu evoluţie ulterioară neprevizibilă, deseori nediagnosticate ca atare în faza lor acută. În unele epidemii formele anicterice sau subclinice pot fi de 2—8 ori mai frecvente decît formele icterice. Mai rar, hepatitele virale acute iau forme severe sau grave, ca formele fulminante, formele acute prelungite sau formele colestatice. Diagnosticul se face după starea icterică, testele biochimice pozitive (transaminaze în special, GOT şi GPT), după antecedentele preicterice şi după prezenţa de AgHB în sînge.

Tratamentul va ţine seama de tipul probabil sau sigur al infecţiei virale (A sau B), de starea clinică privind ficatul şi tulburările digestive, de intensitatea icterului şi de gradul de pozitivitate a probelor de laborator; de asemenea, de starea de nutriţie, de bolile asociate ca şi de antecedentele hepatice ale bolnavului. În formele prelungite se vor căuta anticorpii antinucleari şi antimitocondriali ca şi testul transformării limfoblastice a limfocitelor (TTL) pentru decelarea proceselor imunologice implicate în evoluţia bolii.

Izolarea în spital este necesară, cu măsurile igienoprofilactice ca pentru orice boală transmisibilă pe cale digestivă, cu utilizarea de instrumentar individual şi dezinfecţie prin autoclavare. Izolarea în spital permite în plus o observare competentă a bolnavului şi controalele de laborator necesare.

A) *Tratamentul formei comune de hepatită acută virală.* a) Repausul la pat este necesar cît timp persistă icterul şi cît timp probele funcţionale hepatice se menţin franc pozitive. Experienţa lui Chalmers cu soldaţi tineri, care au avut o evoluţie bună a hepatitei epidemice, deşi nu au păstrat repaosul la pat, nu este convingătoare, iar efortul fizic în cursul bolii sau a convalescenţii este cunoscut că produce deseori agravări sau recăderi.

b) Regimul alimentar va ţine seama de starea digestivă a bolnavului. În prima săptămînă de boală se recomandă regim lactat cu derivate proaspete (iaurt, brînză de vaci), supe de legume sau de cereale, piureuri de zarzavat (cartofi, morcovi), făinoase sub formă de griş sau orez cu lapte, zeamă de fructe sau compoturi. Se vor evita mîncăruri cu sos, carne, prăjeli, unt, condimente, alimente conservate, sărături, fructe uscate, cozonac, nuci sau alune. Se va ţine seamă de apetitul bolnavului. În caz de inapetenţă sau greţuri, se va prescrie o dietă cu supe de zarzavat, griş şi orez cu lapte, compot, citronade sau oranjade proaspete şi se vor aplica comprese alcoolizate la temperatura camerei pe epigastru. În caz de intoleranţă gastrică se va recurge la alimentarea parenterală cu glucoză 10% în perfuzie, 500—1 500 ml/zi repartizate în 2—3 aplicaţii, la care se vor adăuga 1—2 fiole de vitamină C 500 mg şi de vitamină B_1 de 25 mg. În majoritatea cazurilor apetitul revine după cîteva zile şi reluarea alimentării pe gură poate asigura 1 800—2 500 calorii pe zi, după nevoile de nutriţie şi greutatea corpului.

După 7—10 zile de la debutul bolii şi cînd apetitul şi digestia sînt satisfăcătoare, se poate adăuga carne proaspătă de vacă sau pasăre, fiartă sau sub formă de perişoare dietetice, untul, sufleurile cu albuş de ou, supă de carne degresată, papanaşi fierţi.

c) Aplicarea unei *medicaţii hepatotrope* pentru stimularea refacerii hepatice este diferit apreciată. Unii clinicieni nu o cred necesară în această formă relativ benignă, alţii prescriu o medicaţie vitaminică (vit. C, complex B). Nu sînt indicaţi hormonii cortizonici, nici hidrolizatele hepatice. Se vor evita barbituricele, morfinicele, sulfamidele, intervenţiile chirurgicale, mai ales cele cu anestezie generală. Recent s-a arătat că în hepatita cu virus B administrarea de (+) cyanidanol — 3 (Catergen) produce o scădere mai rapidă a bilirubinei serice şi o ameliorare a unor simptome (greaţă, anorexie, prurit, discomfort abdominal) asemănătoare cu cea produsă de corticosteroizi (Blum, Berthet, Dvelle ş.a. 1977).

În convalescenţă şi încă 4—6 luni de la terminarea bolii se vor evita alimentele conservate, condimentele (piper, muştar, ardei iute ş.a.), mîncărurile prăjite şi băuturile alcoolizate. Se vor corecta tulburările digestive preexistente sau rămase după hepatită, ca dispepsiile de fermentaţie sau mixte, constipaţia, prin diete adecvate şi/sau o medicaţie corectoare (Acidopeps, fermenţi digestivi, laxative uşoare şi la nevoie chimioterapice neresorbabile ca Ftalilsulfatiazolul sau Saprosanul). În această perioadă se vor evita medicaţiile hepatotoxice (arsenicale, Izoniazidă, antihelmintice ş.a.) ca şi vaccinările de orice fel.

Repausul necesar pentru convalescenţă va fi de 30—60 zile, după starea de normalizare clinică şi biochimică ca şi după felul muncii bolnavului. Se vor evita muncile fizice grele şi muncile de noapte circa 6 luni de la o convalescenţă normală.

Hepatitele virale acute anicterice, mai frecvente în cursul unor epidemii decît cele icterice, pun probleme complexe de diagnostic, profilaxie şi tratament. Ele pot fi clinic asimptomatice, dar mai frecvent ele îmbracă forme clinice atipice şi fruste, cu turburări digestive şi astenice, cu evoluţie clinică de cîteva zile sau săptămîni. La un examen atent clinic se poate găsi o uşoară hepatomegalie, urini hipercrome-pasagere, uneori discret subiecter. Examenele de laborator arată totdeauna creşterea transaminazelor GOT şi GPT la peste 3—4 ori valorile normale, o creştere uşoară a bilirubinemiei şi la o parte din bolnavi prezenţa de AgHB în sînge. Leziunile hepatice sînt asemănătoare cu cele din forma icterică. Asemenea forme anicterice trebuie bănuite la contacţii de hepatite acute manifeste, la personalul medico-sanitar, care îngrijeşte bolnavi icterici sau manipulează produsele lor biologice, la copiii sau şcolarii din clasele în care au apărut cazuri de hepatite icterice și la persoanele tinere, care acuză tulburări acute digestive fără o cauză precizabilă. Internarea acestor suspecți în servicii de triere a spitalelor de boli infecto-contagioase sau supravegherea lor la dispensar, cu analizele necesare este recomandabilă pentru precizarea diagnosticului și oprirea răspîndirii infecției, ca și pentru un tratament igieno-dietetic și eventual medicamentos necesar. Repausul fizic și regimul alimentar vor fi la fel ca și pentru forma icterică. Nediagnosticate și netratate aceste forme anicterice pot evolua lent și latent spre forme cronice și probabil că o parte din hepatitele cronice criptogenetice sînt urmarea unei hepatite virale anicterice. Eventuala prezență de AgHB în sîngele lor atestă infecția cu virus B.

B) *Tratamentul formelor severe de hepatite acute virale.* a) În forma gravă sau rapid agravată, sau în forma fulminantă cu necroze întinse hepatice, cu tulburări neurotoxice și hemoragice, mergînd pînă la precomă și comă hepatică este utilă aplicarea de:

— perfuzii de glucoză 10% 1 000 — 2 000 ml pe zi, în 2—3 aplicații, asociate cu vit. C și B_1;

— Vitamina K^1 (Fitomenadion, Konakion) 4—6 fiole i.m. și 1—2 fiole de vit. E;

— Hemisuccinat de hidrocortizon 200—800 mg/zi în injecții i.v., sau repartizate în 2—3 perfuzii, cu acțiune antitoxică, antialergică și hemodinamică; se poate adăuga, în caz de tendință la șoc, desoxicorticosteron (Mincortid) 2—3 fiole pe zi i.m.;

— dieta va fi hidrozaharată (supe de legume, sucuri de fructe, siropuri); cînd alimentația pe gură este imposibilă (vărsături, comă) se vor intercala perfuzii cu soluții de aminoacizi și vitamine de tipul Aminofusin, Arginină sorbitol, Rocmalin, Trophysan, Aspatofort ș.a., 1—2 flacoane pe zi.

Se va controla zilnic echilibrul electrolitic, ureea sanguină și starea de hidratare a organismului. În caz de oligurie marcată se vor injecta i.m. 4—6 fiole de furosemid (Furosemid, Lasix). Dacă se găsește hipokaliemie se vor injecta soluții de 15% ClK, 3—4 g pe zi; în caz de hiperamoniemie peste 100 gama%, este utilă administrarea per os sau pe sondă în duoden de antibiotice nerezorabile, Micerin, Negamicin 2—4 g în 24 ore, pentru reducerea florei intestinale și a proceselor de putrefacție.

În formele comatoase s-au încercat exsanguino-transfuzia, hemodializa extracorporeală prin ficat de porc, cu succese incerte și trecătoare ca și transplantele heterotope de ficat, toate încă în stare de încercare și de perfecționare tehnică. Letalitatea acestor forme este mare prin necrozele masive hepatice greu reparabile. În cazul depășirii cu succes a fazei grave, acute sau subacute (5—15 zile) și revenirea spre forme clinice mai puțin severe, medicația și dietetica se adaptează ameliorărilor survenite. Repausul la pat va fi prelungit la 2—3 luni, alimentația reluată pe gură gradat, iar convalescența lungă de 3—6 luni, cu controale repetate clinice și biochimice, cu administrarea unei medicații hepatotrope, ca Mecopar forte, Essentiale, Legalon, Purinor, aducătoare de aminoacizi și acizi grași esențiali. Se vor prescrie vitamine cu rol de cofermenți (vitamine B și vit. C) ca și hormoni anabolizanți (clortestosteron acetat, Steranabol i.m.) și se vor aplica perfuzii de aminoacizi, specificate la tratamentul hepatitei acute grave. Tratamentul acestei insuficiențe hepatice severe și prelungite impune controale clinice și biochimice repetate și o supleţe de adaptare cu mult discernămînt şi prudenţă. Se pot astfel obţine regenerări hepato-celulare şi fibroze cicatriceale, uneori reparări de bună calitate.

b) În *formele de hepatite acute şi cu recăderi icterice*, care presupun leziuni lent şi insuficient reparative, repausul la pat va fi lung şi reluarea ocupaţiilor şi a eforturilor fizice după o convalescenţă prelungită. Alimentaţia va fi restrictivă cu evitarea alimentelor dificil digestibile (prăjeli, sosuri, maioneze, ouă tari, mîncăruri grase, torturi, mezeluri) sau iritante pentru stomac şi duoden (condimente, ceapă, ridichi) şi care întreţin procese dispeptice intestinale. Se vor prescrie coleretice şi colecistochinetice (Fiobilin, Colebil, Anghirol, laxative fără oxifenisatină), iar convalescenţa va fi prelungită după caz, la 5—6 luni, sub control lunar sau la 2 luni, clinic şi biochimic. Se vor practica tubaje duodenale pentru aprecierea funcţiilor de depozitare şi evacuare veziculară, a eventualelor colecistite sau colangite satelite, iar după 2—3 luni de evoluţie se recomandă puncţia-biopsie hepatică, pentru aprecierea mai exactă a leziunilor portale, periportale şi intralobulare existente, ca substrat al bolii prelungite şi a orienta terapeutica necesară. În cazul decelării unui grad de steatoză hepatică se vor recomanda substanţe lipotrope (preparate cu metionină şi colină: Mecopar, Endonal, vitamine complex B), iar în prezenţa proceselor inflamatorii cu aspect de hepatite subacute evolutive se vor administra glucocorticoizi (Prednison sau Prednisolon) în doze de 30—40 mg/zi timp de 10—15 zile, apoi doze descrescînde timp de alte 20 zile pînă la doza de întreţinere de 10 mg pe zi prelungite încă 20—30 zile. Întreruperea tratamentului hormonal după perioade mai scurte predispune la recăderi clinice şi/sau biochimice.

c) În formele prelungite colestatice cu aspecte similare celor din icterele obstructive şi avînd substrat lezional pe micile căi biliare şi tulburări în echipamentul enzimatic de glicuronare pigmentară intracelulară generînd o colestază intrahepatică cu icter prelungit, scaune parţial decolorate şi deseori prurit, diagnosticul diferenţial cu icterele mecanice extrahepatice este uneori greu de făcut. În unele cazuri se recomandă, după persistenţa a 30—45 zile a icterului, intervenţia chirurgicală exploratoare sau biopuncţia hepatică, care vor preciza absenţa de obstacole pe căile extrahepatice şi prezenţa de procese inflamatorii de colestază intrahepatică. Unele din aceste forme colestatice prelungite reprezintă debutul cirozelor biliare primitive. Se vor căuta semnele de autoagresiune imunologică, respectiv anticorpii antinucleari şi în special anticorpii antimitocondriali. Prezenţa lor face prognosticul foarte rezervat. În aceste cazuri suspecte de transformare în ciroză biliară se recomandă un tratament cortizonic prelungit 40—50 mg prednison pe zi în primele stăptămîni, apoi doze descrescînde, eventual asociat cu imunodepresoare de tip azatioprină (Imuran) 50—100 mg pe zi. Se va ţine seama de contraindicaţiile respective ca şi de posibilele incidente sau accidente. Drenajele biliare cu substanţe colecistochinetice (10 mg sulfat de magneziu dimineaţa pe nemîncate) luate pe gură sau introduse pe tubul Einhorn (zilnic sau la 2 zile) facilitează scurgerea biliară şi au efecte laxative utile. Transformările în ciroză biliară beneficiază de chelatori intestinali ai sărurilor biliare, prezentate la capitolul cirozei respective.

Prevenirea hepatitelor virale implică măsuri de împiedicare a răspîndirii virusurilor respective prin control sanitar asupra alimentelor, băuturilor şi surselor de apă, controlul lucrătorilor din comerţul alimentar pentru AgHB, controlul de TGP şi a AgHB prin metoda radioimunologică la donatorii de sînge, utilizarea perfuziilor de sînge numai la cazuri strict necesare, izolarea bolnavilor şi supravegherea suspecţilor, asigurarea unei sterilizări efective a instrumentelor medicale, seringi, ace ş.a. prin autoclavare.

Creşterea rezistenţei organismului faţă de infecţia virală se poate realiza prin imunoterapie pasivă, injectarea de 0,01—0,06 ml/kg de gamaglobulină umană, înainte sau imediat după infectare (bolnavi care primesc perfuzii de sînge, personal medical infectat prin excoriaţii atinse de produse biologice de la bolnavi sau suspecţi, persoane cu risc crescut de infectare din spitale de contagioşi, secţii de hemodializă şi de oncologie, copii denutriţi din colonii, contacţii cu bolnavi de hepatită în faza de invazie sau declarată ş.a.) prin care se realizează oprirea sau atenuarea bolii. Protecţia ţine cîteva luni şi este totuşi incompletă. Valoarea preventivă a gamaglobulinei umane acceptată în general pentru hepatita cu virus A, nu a fost demonstrată şi pentru hepatita cu virus B. Mai sigură este injectarea de imunoglobulină umană hiperimună. Imunizarea activă prin vaccinuri de tip B (MS—2) devenit neinfecţios, dar păstrîndu-şi antigenitatea, este încă în curs de experimentare şi căutare de metode, care să asigure o totală lipsă de infecţie şi o calitate optimă de antigenitate.

Prevenirea secundară faţă de cronicizarea hepatitei este încă nesigură. Tratarea corectă a bolii acute şi urmărirea convalescenţilor printr-o dispensarizare activă şi competentă, clinică şi biochimică timp de 2 ani, în special a formelor severe sau prelungite de boală, poate în oarecare măsură să prevadă cronicizarea hepatitei virale şi să o preîntîmpine prin măsuri igieno-dietetice şi medicamentoase. Nu rareori întîlnim foşti bolnavi de hepatită clinic şi biochimic aparent vindecaţi şi care după doi sau mai mulţi ani prezintă semnele unei hepatite cronice constituite. Nu dispunem încă de criterii sigure de vindecare anatomică în afară poate de biopsia hepatică normală. Persistenţa de AgHB impune o urmărire prelungită şi măsuri generale de ridicare a rezistenţei organismului ca şi o supraveghere a contacţilor apropiaţi.

7.4.2. HEPATITELE TOXICE ACUTE ŞI CRONICE

Baze etiologice şi patogenice. În epoca contemporană organismul uman este supus la contacte tot mai multe şi mai complexe cu variate substanţe chimice, medicamentoase, profesionale, alimentare, gospodăreşti ş.a., ca: droguri, detergenţi, insecticide, ierbicide, gaze industriale, ingrediente alimentare, băuturi alcoolice, ciuperci ş.a., dintre care unele au acţiune toxică asupra ficatului, producînd suferinţe variate. În ultimii ani, în special drogurile medicamentoase, utilizate tot mai frecvent în explorări şi terapeutică produc hepatite toxice iatrogene.

Substanţele hepatotoxice ajung la ficat pe cale digestivă şi mai rar pe calea respiratorie sau cutantă. Efectul lor toxic asupra ficatului se exercită fie prin constituţia lor chimică, ca atare sau sub formă de metaboliţi intermediari, fie printr-un proces de sensibilizare a ţesutului hepatic. Este probabil că ambele căi patogenice se îmbină în proporţii variate. Există astfel hepatite toxice, care apar la toţi oamenii, dacă iau o anumită doză de drog, cu aceleaşi leziuni uşor reproductibile la animale şi a căror gravitate este direct legată de doza administrată; există desigur şi diferenţe ţinînd de starea de nutriţie, sarcină sau expuneri concomitent la alte substanţe chimice sau alcool. Din aceste hepatotoxice majore face parte cloroformul, tetraclorura de carbon, tetraciclinele, paracetamolul, sărurile organice şi anorganice de arsenic, azatioprina, metotrexatul, unele produse hormonale şi contraceptive, unele specii de ciuperci ş.a. Celelalte hepatite produse prin sensibilizare apar numai la anumiţi indivizi, fără legătură cu doza administrată, cu leziuni hepatice variabile ca intensitate şi timp de apariţie şi nereproductibile la animal, cum sînt: cincofenul, sărurile de aur, griseofulvina, metildopa, izoniazida, halotanul, unele fenotiazine, unele substanţe de contrast pentru colecistografie, oxifenisatina ş.a.

Ficatul dispune de mecanisme enzimatice, care modifică substanţele chimice, fapt care duce la biotransformări utile organismului privind potenţarea sau eficienţa medicamentului, fie la detoxifierea acestor substanţe prin transformări în metaboliţi mai puţin toxici sau mai uşor eliminabili. Enzimele care catalizează aceste biotransformări sînt la nivel citosomal, mitocondrial, microsomal sau lisosomal. Reacţiile care produc aceste biotransformări sînt:

— *oxidări* prin enzime oxidative mitocondriale sau microsomale, în special prin citocromul P 450, care acţionează de ex. asupra clorpromazinei, aminopurinei, fenilbutazonei, alcoolului;

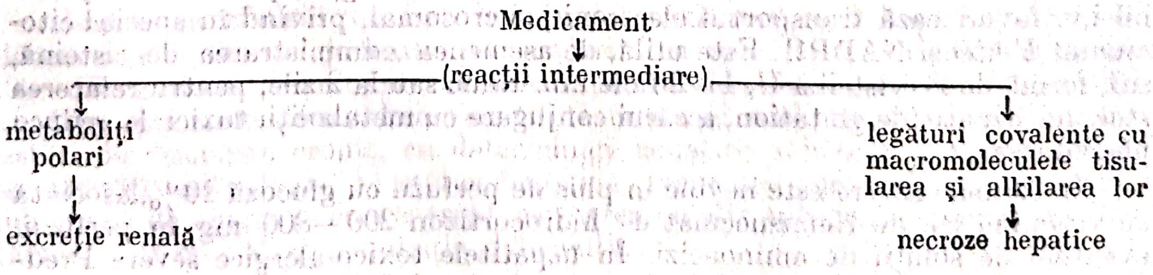
— *reduceri*, reacţii donatoare de hidrogen (enzime NAD-dependente, convertesc de ex. sulfamidele, cloramfenicolul ş.a.;

— *hidrolize* acţionînd de ex. pe procainamidă, petidină ş.a).

— *conjugări*, ca glicurono-, glicino-, acetilo- şi sulfoconjugări, care scad sau suprimă efectele toxice ale unor substanţe chimice sau biologice ca salicilaţii, unii alcaloizi, hormonii gonadici, bilirubina, izoniazida, ş.a. Unele progestative alkilate la C 17 blochează calea principală de conjugare.

Ficatul prezintă în formele toxice alterări celulare mergînd pînă la necroze, iar în formele prin sensibilizare leziuni de tip inflamator şi deseori colestatic. La nivel infracelular, se observă alterări mitocondriale, hiperplazii ale reticulului endoplasmatic, modificări ale membranei celulare, dintre care unele reprezintă şi adaptări funcţionale la acţiunile toxice respective, de ex. la barbiturice, alcool, ş.a. În aceste acţiuni enzimatice există disponibilităţi individuale şi de grupuri etnice, atît în acomodare, cît şi în nocivitate de ex. în capacitatea de acetilare a izoniazidei. Tipul de biotransformare, viteza şi căile de eliminare, localizarea în ţesuturi, prezintă variaţii, deseori mari.

Schema de mai jos arată simplificat procesele de detoxifiere şi de activare toxică în cursul biotransformărilor substanţelor chimice în ficat.



Baze clinice. Hepatitele toxice se pot prezenta sub forme acute, uşoare şi retrocedabile la întreruperea administrării medicamentului sau sub forme acute grave, cu simptomatologie severă, hepatică, digestivă, renală şi neurologică. Şi ele pot retroceda lent sub tratament adecvat, lăsînd în urma lor hepatite cronice sau, mai rar, ciroze postnecrotice. Mai frecvent, hepatitele toxice îmbracă forme cronice, latente sau fruste clinice, decelabile prin explorări funcționale hepatice, care arată alterări de tip citolitic (TGO și TGP net crescute), anomalii în eliminarea bilirubinei și a sintezelor proteice, alterări care pot progresa lent și ajunge la leziuni hepatitice sau colestatice, unele dintre ele simulînd un icter obstructiv, sau o ciroză biliară primitivă (Clorpromazina, implantele foliculinice, soluțiile arsenicale ca licoarea Fowler, nitrofurantoina, clorpropamida, tolbutamida ș.a.).

Prevenirea și tratamentul hepatitelor toxice

Prevenirea hepatitelor toxice poate fi realizată prin utilizarea strict necesară și în doze moderate de medicamente în special la bolnavi subnutriți, hipovitaminați, în cursul sarcinii, la bolnavi alergici și la bolnavi cu afecțiuni hepatice. Recunoașterea rapidă a manifestărilor toxice sau alergice (tulburări digestive, *rash*-uri, subicter, eosinofilie) și întreruperea drogului respectiv previn hepatitele toxice severe. Supravegherea bolnavilor supuși la medicații de lungă durată (tuberculoză, boli hematologice, reumatism, colagenoze), prin testări periodice de GOT și GPT permite de asemenea recunoașterea timpurie a afectării hepatice. Administrarea intermitentă, cu pauze, reduce riscul toxicității lor hepatice. Se recomandă evitarea alcoolului și a substanțelor care activează metabolismul microsomal, de ex. barbituricele.

Trebuie considerat că, în general, dozele ce trec de 3 ori doza terapeutică sînt toxice.

Prevenirea hepatitelor toxic-alergice implică utilizarea cu prudență a medicamentelor noi introduse în practică și în special a acelor cunoscute cu acțiune sensibilizantă ca fenotiazine, hormoni, antibiotice ș.a., și întreruperea lor imediat ce apar febră, *rash*-uri, artralgii sau alte manifestări alergice. În administrarea unei terapeutici medicamentoase, mai ales de lungă durată, se va ține totdeauna seamă de raportul risc/beneficii.

Tratamentul hepatitelor toxice sau toxic-alergice nu dispune de mijloace specifice, neutralizante sau de grăbire a eliminării substanțelor chimice implicate. Întreruperea administrării sau a contactului cu aceste droguri sau substanțe chimice este imediat obligatorie, iar reluarea lor, dacă este necesară, se va face numai cu doze reduse și după normalizarea testelor hepatice.

În formele ușoare și medii de hepatite toxice suprimarea medicației aduce ameliorări. Administrarea de vitamină C, 1—2 g/zi, per os sau injectabil i.v. favorizează transportul electronic microsomal, privind în special citocromul P-450 și NADPH. Este utilă, de asemenea administrarea de cisteină, sub formă de Folcisteină U, 1—2 fiole i.m. zilnic sau la 2 zile, pentru refacerea stocului hepatic de glutation, a cărui conjugare cu metaboliții toxici le reduce nocivitatea.

În formele severe este nevoie în plus de perfuzii cu glucoză 10%, asociată cu vitamină B_1, de Hemisuccinat de hidrocortizon 200—800 mg în perfuzii, eventual de soluții de aminoacizi. În hepatitele toxico-alergice severe Prednisonul, 40—60 mg/zi sau la 2 zile per os sau ACTH sintetic (Synachten, Cortrosin, 1 mg i.m. zilnic) asociat, cu ClK, aduce de asemenea ameliorări clinice și biologice.

În caz de manifestări hepato-renale, este necesară analiza urinei, ca și a creatininei și a ureei sanguine. În oligurie se administrează doze moderate de furosemid, 2—4 fiole i.m. Este recomandabilă scăderea resorbțiilor toxice din intestin prin prescrierea de 2—3 g de Negamicin sau Micerin timp de cîteva zile. Regimul alimentar în această fază acută va fi hidrozaharat, cu supe concentrate de zarzavaturi, sucuri proaspete de fructe, eventual puțin lapte sau iaurt.

Starea hepatică, clinică și biochimică, va trebui multe luni urmărită, pentru a decela din timp trecerea în faze subacute sau cronice.

În formele cronice de hepatite toxice, tratamentul va fi acela al hepatitelor cronice în general, ținînd seama de particularitățile formelor clinice și biochimice respective. Sechelele fazei acute sînt mai frecvente decît se crede.

Hepatitele toxice alcoolice sînt cele mai frecvente și grevate de evoluție severă cirogenă.

Intoxicația alcoolică acută este produsă de ingerarea de cantități mari de băuturi alcoolice și în special în intervale scurte, care duce la beția alcoolică. Alcoolemia trece de 2 g% și manifestările sînt digestive, neuropsihice și de comportament, pînă la coma alcoolică. Se observă grețuri, vărsături, ficat mare, sensibil, subicter, scaune decolorate. Biochimic se găsesc semne de colestază cu hipercolesterolemie și hiperlipemie. Deseori, la persoanele subnutrite, intoxicația alcoolică produce hipoglicemie, prin blocarea proceselor de glucogeneză mergînd pînă la coma hipoglicemică, astfel că dozarea glicemiei este necesară. Intoxicația alcoolică acută și hepatita toxică respectivă se întîlnesc în special la persoane tinere și neadaptate la consumul de alcool, dar ea poate apărea și la persoane moderat alcoolizate, cu procese incipiente de steatoză hepatică și la care survin alterări biochimice rapide hepatice, supraadăugate celor deja existente. Nu se cunosc mijloace de a ușura eliminarea mai rapidă a alcoolului din organism. Ficatul este singurul țesut care distruge alcoolul. Injecția de cofeină natr. benzoică, de vit. B_1 și de glucoză 10% i.v. ajută la menținerea hemodinamică și a glicemiei. După trecerea fazei acute se vor reface testele de explorare funcțională hepatică, pentru orientarea unei terapeutici de mai lungă durată.

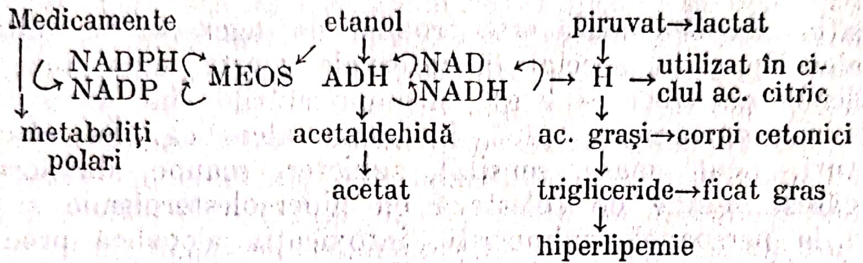
Intoxicația alcoolică cronică și hepatitele toxice respective ating astăzi milioane de oameni și rezultă din consumul zilnic și timp îndelungat (ani) de cantități mari de băuturi alcoolice (vin, bere, whisky, țuică, coniac ș.a.). Prin alcoolism cronic se înțeleg tulburările clinice sau subclinice produse în organism de alcool (etanol în special), predominînd la nivelul ficatului și sistemului nervos.

Cantitatea zilnică necesară inducerii intoxicației și a hepatitei cronice alcoolice este diferit apreciată, dar majoritatea opiniilor o evaluează la peste 100—150 g alcool. S-au observat și variații individuale. Uneori cantități mari sînt bine suportate clinic, alteori cantități mult mai mici duc la leziuni și manifestări de alcoolism cronic, cu determinări hepatice evidente. Intervin astfel reactivități individuale, ca starea hepatică, greutatea corporală, consumarea sub formă de aperitive concentrate, asocierea cu alte substanțe chimice (medicamente) și mai ales cu nutriția deficientă.

Ficatul este singurul organ, care poate transforma alcoolul prin acțiunea unor enzime oxidative, alcooldehidrogenaza citoplasmică (ADH), în acetaldehidă, care, la rîndul ei este adusă în stare de acetat prin altă enzimă, acetildehidrogenaza. Aceste enzime sînt NAD dependente, astfel că hidrogenul eliberat este transferat pe cofactorul NAD și adus în stare redusă de NADH.

O cale secundară de metabolizare a alcoolului în ficat utilizează enzime oxidative microsomale, al căror cofactor NADP, localizat în reticulul endoplasmic, este redus prin ionii H liberați în NADPH. Este sistemul microsomal de oxidare a alcoolului (MEOS). Creşterea acestor cofactori reduşi, în special raportul NAD/NADH, duce la acumularea de potențial redox în celula hepatică şi frînează activitatea ciclului Krebs. Din aceste modificări rezultă un exces de acid lactic şi de acid uric în sînge ca şi scăderea neoglicogenezei, respectiv hipoglicemie. Aceste biotransformări ale alcoolului în ficat se traduc în modificări de ultrastructuri hepato-celulare ca alterarea mitocondriilor şi hiperplazia reticulului endoplasmic.

Schema de mai jos reflectă cu probabilitate biotransformările respective:



Biotransformările etanolului sînt o sursă mai rapidă şi mai uşoară de energie pentru celula hepatică, a cărei sursă normală sînt acizii graşi. Scăderea oxidării acizilor graşi duce la transformarea lor prin alfa-glicerofosfat în trigliceride, care în condițiile de potențial redox crescut, nu mai pot fi transformate în fosfolipide şi în lipoproteine, formă sub care trigliceridele părăsesc celula hepatică şi astfel ele se acumulează în ficat, începe infiltrarea grasă şi apoi steatoza hepatică. În sînge apare hiperlipidemia, prin acizii graşi aduşi din depozite la ficat şi neutralizaţi ca atare.

Hiperplazia reticulului endoplasmic accelerează metabolismul alcoolului, dar şi al altor substanțe chimice (ex. izoniazida), făcînd celula hepatică fragilă la acumularea de metaboliţi intermediari sau organismul mai puțin sensibil la unele medicamente, degradate mai intens în ficat (ex. barbituricele).

Steatoza hepatică de origine alcoolică poate fi asimptomatică sau se traduce clinic prin ficat mărit, sensibil, jenă în hipocondrul drept, astenie şi biochimic prin creşterea lipidelor, a lipoproteinelor, a bilirubinei şi uneori a glicemiei. Acumularea de grăsimi în celula hepatică poate atinge grade importante, umplînd întreaga celulă şi producînd uneori prin ruptura membranelor celulare adevărate chisturi grăsoase. Steatoza hepatică este reversibilă prin tratament şi poate fi mult timp bine suportată, dar, după ani de acumulare grasă, apar reacţii inflamatorii şi se instalează hepatita cronică alcoolică, uneori cu mers evolutiv spre ciroză alcoolică.

Tratarea şi prevenirea steatozei hepatice alcoolice este posibilă prin reducerea sau suprimarea consumului abuziv de băuturi alcoolizate, în special la persoane tinere şi la femei, care fac mai uşor steatoză hepatică, prin consumarea băuturilor alcoolice în cantități mici şi numai la mese şi sub formă de băuturi slab alcoolizate, ca şi printr-un aport alimentar suficient de proteine (carne, brînză, ouă, lapte) şi de alimente bogate în substanţe lipotrope (colină, metionină, inozitol), care favorizează fosforilarea acizilor grași și formarea de fosfolipide, (în special lecitină) și de lipoproteine. Medicamentele conținînd acizi grași esențiali și vitamine din grupul B (Essentiale), sau substanțe lipotrope și vitamine (Mecopar forte, Endonal ș.a.), 4—8 drageuri pe zi, la mese, ajută la scăderea gradului de steatoză. Suprimarea băuturilor alcoolice reprezintă cea mai sigură măsură de atenuare a steatozei și deseori a restabilirii normale a structurilor hepatice. Suprimarea este necesară în special cînd au apărut semnele de *hepatită alcoolică* și de insuficiență hepato-celulară și/sau de colestază (subicter, tulburări digestive, creșterea TGP și a fosfatazei alcaline). Combaterea obezității, reducerea consumului de grăsimi favorizează reducerea steatozei hepatice. Adăugarea de Catergen (Cyanidanol) 3 comprimate de 0,500 mg/zi ca medicament intercalar, favorizează reducerea hepatozei.

Dezalcoolizarea este deseori dificil de realizat, întrucît bolnavii au devenit alcoolo-dependenți. Internarea în sanatorii de nutriție sau secții speciale din spitale sau clinici, cu alimentare rațională, medicație lipotropă și de tip Antalcool (cu atenție!) și psihoterapie timp de cîteva luni, realizează mai bine acest scop terapeutic. Cooperarea cu familia bolnavului este de asemenea foarte utilă.

Biopuncția hepatică este utilă pentru aprecierea gradului de infiltrație grasă ca și pentru decelarea timpurie a transformării steatozei în hepatită alcoolică.

Corectarea maldigestiei și a malnutriției legate de steatoză permite ameliorarea nutriției printr-un aport mai bun de principii alimentare necesare ficatului, ca și prin reducerea pierderilor de proteine prin intestin.

Intoxicația prin ciuperci de tip phalloidian produce o hepatită acută citolitică, necrotică. Boala se manifestă prin tulburări digestive, diaree, hepatalgii, icter, iar în formele grave apar hemoragii, insuficiență renală și comă hepatică. Testele de citoliză și cele de insuficiență hepatică sau colestază sînt pozitive.

Tratamentul constă în combaterea sindromului gastro-intestinal prin rehidratare cu soluții glucozate 10% și antibiotice neresorbabile (Negamicin) pentru împiedicarea putrefacțiilor și resorbției produșilor respectivi. Ca tratament al leziunilor hepatice se recomandă administrarea de Coenzimă A, în asociere cu citocromul C, vitamină C în doze mari de 50—100 mg/kg și pe zi și de asemenea Penicilină G în doze de 500 000—1 milion U pe kg și zi, care ar intra în competiție cu toxina la locul de fixare proteică și ar favoriza eliminarea ei urinară. Tulburările de coagulare se corectează prin perfuzii de sînge proaspăt și în caz de procese de coagulare intravasculară prin administrare de heparină. Par de asemenea folositori antagoniștii aldosteronei (Aldactone).

După 3—4 zile de tratament apar deseori semne de ameliorare clinică. Persistența semnelor grave după 5 zile impune încercarea de mijloace excepționale ca exsanghinotransfuzia, asistența hepatică extracorporeală (hemodializa prin ficat de porc sau babuin în experimentare), circulația încrucișată. Tratamentul cu glucocorticoizi nu a adus ameliorări. Terapia intensivă în secții adecvate poate salva 50—70% din cazuri. În convalescență se va relua cu prudență alimentarea sub controlul testelor funcționale hepatice.

7.4.3. HEPATITELE CRONICE ŞI CIROZELE HEPATICE

Hepatitele cronice constituie un grup numeros de boli ale ficatului, caracterizate prin leziuni predominant inflamatorii, difuze, cronice în ficat şi avînd cauze variate şi evoluţii diferite. Ele reprezintă un grup nosologic bine definit clinic şi anatomic şi diferit de hepatoze, un alt mare grup de boli hepatice cronice, neinflamatorii, cu leziuni predominant degenerative şi cu mecanisme dismetabolice.

Baze etiologice. Hepatitele cronice sînt cauzate de agenţi infecţioşi, toxici, parazitari şi posibil imunotoxici, care produc deseori o hepatită acută, clinică sau subclinică, evoluînd spre cronicitate; alteori boala evoluează de la început sub formă cronică (cel puţin fără fază acută cunoscută). Sînt hepatitele cronice secundare şi hepatitele cronice primitive. Unele hepatite cronice, numite şi criptogenetice, nu au cauze precizabile.

Principalii agenţi infecţioşi sînt reprezentaţi de variate tipuri de virusuri hepatotrope, mai frecvent de virusurile hepatitei epidemice, tipul A, tipul B (tip C?) şi mai rar de virusurile mononucleozei infecţioase sau a bolii citomegalice. De asemenea, variate bacterii produc leziuni hepatice, ca spirocheta Schaudinni, brucella abortus, leptospire ş.a. Numeroase substanţe chimice, medicamentoase sau profesionale, produc leziuni la nivelul ficatului, ca sărurile arsenicale, sărurile de aur, tetraciclinele, hidrazida nicotinică, clorpromazina, cloroformul, halotanul, unii hormoni steroizi (în doze terapeutice şi mai ales în supradozaje), ca şi derivaţii benzolici, toluilendiamina, unele lacuri ş.a. Parazitozele, care îşi localizează parazitul sau ouăle în ficat (malaria, distomatoza, schistosomiaza, bilharzioza), pot provoca hepatite cronice şi uneori ciroze. Hepatite cronice cu variaţi anticorpi în sînge (antinucleu, antimitocondrii, antiepiteliu biliar), sau cu celule limfoidale sensibilizate, permit ipoteza că şi anumite procese imunologice pot fi hepatotoxice. Băuturile alcoolice luate zilnic şi în cantităţi mari generează iniţial hepatoze şi ulterior hepatite cronice şi ciroze, frecvente în special în unele ţări şi regiuni ale globului.

Un grup mai restrîns îl formează hepatitele cronice reactive, care complică o afecţiune cronică biliară sau gastrointestinală, o guşă hipertiroidiană, o boală sistemică, diabetul zaharat ş.a. Hepatitele cronice granulomatoase, deşi cu leziuni în mici focare multiple, pot fi înglobate în acelaşi grup de hepatite cronice, de care deseori nu se deosebesc decît anatomic (hepatita din limfogranulomatoza malignă, din sarcoidoză, tuberculoză ş.a.).

Baze patogenice. Agenţii hepatotoxici infecţioşi, chimici sau parazitari produc leziuni hepatice inflamatorii şi/sau necrotice, fie direct prin structura lor chimică ca atare, fie prin metaboliţii lor hepatici (tetraclorura de carbon, izoniazida ş.a.), fie uneori prin toxina sau substanţa chimică respectivă. Mai rar anomalii ereditare sau cîştigate de natură biochimică enzimatică, scad rezistenţa ficatului faţă de agenţii hepatotropi menţionaţi mai sus.

La majoritatea hepatitelor cronice asocierea mai multor factori cauzali, asociaţi cu factori favorizanţi, joacă rolul declanşant al bolii. Probabil că majoritatea hepatitelor cronice sînt multifactoriale şi polipatogenetice.

Astfel, la o agresiune hepatică toxică (de ex. alcoolică) se pot supraadăuga factori infecţioşi virali, bacterieni sau parazitari, simultani sau succesivi, şi leziunile respective—direct sau prin proteinele hepatice degradate — devin antigenice stimulînd sistemul imunitar, al cărui răspuns poate fi numai prin anticorpi circulanţi (antinucleu, antimitocondrii, anti-membrană hepatocelulară ş.a.) şi care produc complexe imune cu antigenii respectivi şi a căror prezenţă şi/sau precipitare în ficat constituie noi factori de agresiune hepatică. Sau, deseori stimularea imunitară duce la modificări limfocitare, care devin direct agresive faţă de propriul ficat (limfocite killer-ucigaşe pentru celulele hepatice normale sau alterate). Procesele imunotoxice sînt complexe şi la acţiunea lor agresivă se adaugă unii factori ai complementului sanguin ca şi unele prostaglandine. Leziunile devin astfel autoimunotoxice.

Hepatitele cronice au leziuni infiltrativ-inflamatorii în spaţiile porte şi în interiorul lobulilor, asociate deseori cu leziuni hepatocelulare necrotice şi variate reacţii hiperplazice fibrotice, care condiţionează în ansamblul lor evoluţia bolii. După aspectele clinice şi mai ales anatomice la biopuncţia hepatică, hepatitele cronice se pot deosebi în hepatite cronice persistente, ale căror leziuni infiltrative sînt limitate la nivelul spaţiilor porte, de intensitate redusă şi fără agravări, evoluînd de obicei spre vindecare sau stabilizare de-a lungul cîtorva ani şi în *hepatite cronice evolutive*, active, zise şi *agresive*, cu leziuni infiltrative bogate în spaţiile porte şi periportal, cu invadarea şi dislocarea periferiei lobulare, cu alterări necrotice hepatocelulare insulare, cu fibroză reactivă şi cu agravarea progresivă a leziunilor, cu evoluţie mai lentă sau mai rapidă, deseori spre ciroză. Există şi hepatite cronice *reziduale*, mai rare şi care urmărite prin biopuncţii hepatice arată leziuni care diminuă progresiv şi care se stabilizează la un moderat proces infiltrativ portal şi cu teste hepatice slab pozitive sau normalizate.

Cirozele hepatice reprezintă forme de hepatite cronice evoluate spre fibroza progresivă a organului, cu distrugerea structurii lobulare. Cirozele sînt astfel hepatite cronice evolutive necrotice şi fibroase şi cu leziuni în parte ireversibile. De aici şi tratarea lor împreună cu hepatitele cronice, a căror etapă avansată o reprezintă. Trebuie adăugat că o parte din cirozele hepatice încep cu o boală hepatică pur degenerativă, ca o hepatoză cu mecanisme dismetabolice (steatoză, depuneri de colesterol ş.a.) şi ulterior survin leziunile de tip inflamator-infiltrativ, cu modificări ale reţelei colagenice, ajungîndu-se astfel la forme de hepatită cronică; sînt *hepatopatiile cronice mixte*, avînd evoluţie cirogenă sau necirogenă (de ex. hepatita cr. alcoolică).

Baze etiologice şi patogenice. Precizarea cauzei (lor) şi a mecanismelor patogenice implicate în geneza hepatitelor cronice şi a cirozelor hepatice, respectiv precizarea factorilor favorizanţi şi a celor determinanţi ca şi a formei anatomoclinice a bolii, este necesară unei terapeutici raţionale şi eficiente.

Antecedentele sînt deseori de importanţă capitală. Existenţa hepatitei epidemice sau a unor stări icterice repetate, existenţa tuberculozei sau sifilisului cu tratamentele respective făcute, intoxicaţii alimentare, stări de nutriţie defectuoase sau carenţiale, abuzuri de băuturi alcoolice, stază cardiacă, crize veziculare repetate urmate de subicter, tulburări intestinale cronice, colita ulcero-hemoragică ş.a., atrag atenţia asupra suferinţelor anterioare hepatice şi asupra eventualei etiologii a bolii. Etiologia bolii este uneori precizată de eventualele seroreacţii pozitive pentru lues, de prezenţa AgHBs, a hematozoarului palustru în sînge, de reacţii pozitive pentru bruceloză sau histoplasmoză. Din starea prezentă, pledează pentru o boală hepatică astenia fizică, icterul sau subicterul, ficatul hiper- sau hipotrofic, indurat, sensibil la palpare, splenomegalia, circulaţia colaterală abdominală, meteorismul, ascita.

Criteriile biologice, care atestă suferinţa hepatică sînt cele care privesc:

— insuficienţa hepatocelulară (scăderea serinelor, a factorilor de coagulare, creşterea TGO şi TGP, alungirea timpului de eliminare a bromsulfaleinei);

— procesul inflamator hepatic, exprimat de creşterea gamma-globulinei, a VSH, pozitivarea testelor de disproteinemie (timol, Gros, Kunkel, T.Ara ş.a.);

— tulburările bilirubinemiei (hiperbilirubinemia, creşterea fosfatazei alcaline în procesele de necroză celulară, colangite sau colestază);

— dereglarea sistemului imunitar, tradusă prin creşterea imunoglobulinelor IgG, IgA şi în special IgM, apariţia de anticorpi antinucleari, antimitocondriali ş.a., transformarea în proporţie mare a limfocitelor în limfoblaşti şi imunoblaşti în culturile respective, prezenţa de celule LE.

Criteriile morfologice sînt deseori necesare în formele fruste sau latente de boală ca şi în formele agresive sau presupuse parazitare sau granulomatoase. Puncţia-biopsie hepatică cu acul Menghini nu produce accidente şi permite aprecieri asupra procesului infiltrativ şi a calităţii lui, asupra necrozelor celulare şi asupra procesului de fibroză. Deseori numai biopuncţia permite deosebirea între forma persistentă şi forma agresivă sau între hepatite şi ciroze. În ciroze, biopuncţia nu este utilă decît în cele cu icter, în care se bănuieşte o formă de ciroză biliară primitivă şi în unele ciroze dismetabolice sau tezaurismoze. Laparoscopia, în anumite cazuri, aduce date concludente asupra întregii suprafeţe hepatice şi permite deosebirea între o hepatită cronică şi o ciroză incipientă, descoperă aspectele unei hemocromatoze, procese de perihepatită sau eventuale ciroze maligne.

Scintigrafia hepato-splenică aduce de asemenea informaţii utile asupra captării normale sau anormale de către ficat a radioizotopului utilizat (198 aur, 113 indiu, 95 techneţiu, 113 roz-bengal), indicînd activitatea difuză sau deficitară în anumite sectoare, ca şi dimensiunile ficatului şi splinei.

Explorările funcţionale şi eventual anatomice de mai sus sînt necesare pentru diagnosticul de hepatită sau de ciroză şi ajută la precizarea formei anatomo-clinice şi a potenţialului evolutiv al bolii, uneori ajută la precizarea etiologiei bolii, toate criterii necesare unui tratament raţional şi individualizat, ca şi pentru stabilirea unei tactici terapeutice adaptate unei boli cronice, variabile de la un bolnav la altul.

Ca în orice boală cronică, tratamentul va trebui aplicat metodic, să fie de lungă durată şi să cuprindă factori terapeutici multipli şi pe cît posibil sinergici, prin care să se obţină o stabilizare sau o regresiune a proceselor inflamatorii şi distrofice din ficat. Tratamentul va fi etiologic, patogenic şi simptomatic şi se va adresa atît bolii hepatice, cît şi eventualelor boli asociate existente.

A) *Tratamentul etiologic al hepatitelor şi cirozelor hepatice.* Dacă s-a ajuns la cunoaşterea factorului cauzal şi mai ales dacă sînt semne clinice şi/sau biologice că acest factor este încă activ, se impune aplicarea unui tratament vizînd infecţia bacteriană hepatică sau biliară, parazitoza, dezechilibrele carenţiale sau nutriţionale, intoxicaţia alcoolică ş.a. Tratamentul infecţiei virale, posibilă sau sigur activă în parenchimul hepatic, nu-l putem astăzi realiza din lipsă de agenţi antivirali, chimici sau biologici. O imunoterapie specifică este probabilă. Unele cercetări recente arată că interferonul administrat timp mai îndelungat ar avea efecte în hepatitele cronice virale.

Tratamentul hepatitei cronice sifilitice (deseori ignorată sau subestimată) se face cu Penicilină 800 000 — 1 milion UI/zi, în 2—3 injecții, timp de 18—25 zile, de preferat în spital și totalizînd 18—20 milioane U.I. Se recomandă repetarea tratamentului după o pauză de 2—3 luni. Leziunile hepatice active sînt influențate favorabil de acest antibiotic. Hepatite cronice gomoase, uneori pseudotumorale, retrocedează evident sub acest tratament ca și ascita, dacă există.

Hepatitele cronice tbc. (rare) și cele bruceloase (rare) răspund la tratamentul cu Hidrazidă, Streptomicină, Rifampicină (sub controlul testelor funcționale hepatice) și respectiv cu Tetraciclină, în cure repetate.

Tratamentul colangio-hepatitelor cronice constă în administrarea unui antibiotic activ asupra bacteriei identificate în culturile repetate din bilă, cu chimiosensibilitatea precizată prin antibiograme. Adeseori este utilă Rimfapicina, 600 mg/zi, timp de 10—15 zile sau Tetraciclina 2 g/zi sau un alt antibiotic, cu eliminare și pe căile biliare și fără toxicitate mare hepatică. Sînt utile în plus drenajele biliare externe cu Fiobilin, 3 comprimate pe zi, după mese, asociate cu cure de ulei de floarea-soarelui sau măsline, 1—2 linguri dimineața pe nemîncate. În caz de tulburări disbacteriene intestinale, care pot întreține infecția biliară, este utilă administrarea timp de 5—7 zile pe lună a unui antibacterian neresorbabil ca Ftalilsulfatiazolul sau Negamicina, asociat cu dieta alimentară adecvată. Existența unei litiaze biliare pune problema colecistectomiei.

Hepatitele cronice mixte, nutriționale sau carențiale, însoțite de steatoză sau de alterări distrofice, beneficiază de o dietă bogată în proteine de origine animală, glucide și vitamine, aplicată timp îndelungat. Biopuncția hepatică este uneori necesară pentru aprecierea leziunilor hepatice existente ca și urmăririi ulterioare a efectelor dietetice. Frecvent se observă ameliorări nete ale steatozei, ale proceselor distrofice și ale celor inflamatorii. În hepatitele nutriționale asociate cu diabet zaharat, controlarea dietetică și medicamentoasă a diabetului este necesară.

În *hepatita cronică alcoolică*, cu leziuni mixte degenerative și inflamatorii, suprimarea băuturilor alcoolice este obligatorie, deși deseori dificilă de obținut. Trebuie cîștigată colaborarea bolnavului ca și a familiei. Și aici dieta hiperproteică și polivitaminată cu 100—120 g proteine pe zi, din carne, brînză, ouă și lapte, cu 300—400 g glucide din vegetale și fructe și reducerea la 30—40 g/zi lipide, de preferat din uleiuri, totalizînd 2 500—3 000 calorii pe zi, favorizează redresarea structurilor hepatice și echilibrarea biochimismului hepatocelular. Asocierea cu substanțe lipotrope (metionină, colină) și vitamine din grupul B accelerează ameliorarea hepatică (Mecopar forte, Essentiale, Endonal ș.a., 4—6 drajeuri, în curs de 20—30 zile, repetate). S-a arătat de asemenea util preparatul Legalon, conținînd extracte de alge marine, 4—6 drajeuri pe zi, asociat cu preparatele lipotrope. După 2—3 ani de tratament se pot obține stabilizări și retrocedări nete, atît clinice, cît și biochimice.

În ce privește rapausul fizic și eforturile profesionale în hepatitele cronice, ele trebuie privite diferențiat după starea clinică, etapa evolutivă și rezultatele explorărilor biochimice respective. Astfel, în hepatitele cronice persistente, cu stare generală bună și fără sindrom astenic marcat, îndeplinirea obligațiilor profesionale este posibilă, excluzînd profesiunile cu eforturi fizice mari și climat profesional neigienic (forjă, cazangerie, minerit, uzine cu microclimat poluat chimic ş.a.), în care se recomandă schimbarea locului de muncă. În general, în hepatitele cronice persistente, forme comune şi uşoare, se cere totuşi un regim de viaţă igienic, cu repaus prelungit, orar de masă regulat şi evitarea stresurilor de orice fel.

Tratarea afecţiunilor asociate biliare (gastrice, intestinale, pulmonare ş.a.) este necesară.

În *hepatitele cronice agresive* este nevoie, pe lîngă tratamentul etiopatogenic aplicat, şi de un repaus fizic şi psihic de minimum un an, prin pensionare temporară şi tratamente repetate aplicate în spital, sanatorii, cu intervale la domiciliu sub control medical, clinic şi paraclinic. Tendinţa evolutivă şi uneori cirogenă a acestor hepatite reclamă un tratament igieno-dietetic medicamentos şi sanatorial corect şi susţinut aplicat. Se pot obţine astfel ameliorări şi retrocedări după 2—3 ani de tratament.

În aceste forme de hepatite cronice agresive sînt necesare controale bioptice repetate la 12—18 luni, întrucît evoluţia lor clinică şi biochimică nu concordă totdeauna cu starea lor lezională. Nu rareori se văd bolnavi, în special tineri, cu forme clinice uşoare, cu teste hepatice slab pozitive, care par a avea o hepatită cronică persistentă şi la care biopsia hepatică arată leziuni invadante periportale de tipul hepatitei agresive.

B) *Tratamente patogenice în hepatite cronice şi ciroze.* Deseori factorul cauzal al bolii nu poate fi precizat, şi cu toate că a fost cunoscut şi activ în organism şi în ficat, în faza prezentă a încetat de a întreţine boala, ca în unele hepatite cronice şi ciroze sifilitice, în unele hepatite cronice postvirale, în unele ciroze nutriţionale depăşite cu scleroză avansată. Nu rareori agentul(ţii) cauzal nu poate fi cunoscut. În aceste cazuri tratamentele patogenice îşi găsesc indicaţia lor principală şi ele au ca obiective:

— ameliorarea troficităţii hepatocelulare, respectiv corectarea tulburărilor distrofice şi de insuficienţă hepatică;

— oprirea, stabilizarea sau retrocedarea proceselor inflamatorii portale şi intralobulare, cu implicaţiile lor imunologice;

— atenuarea sau suprimarea factorilor patogenici ai unor boli asociate biliare, gastrointestinale, pulmonare, renale ş.a., care se pot asocia sau însuma factorilor patogenici hepatici.

a) *Tratamentul hepatoprotector* al stimulării regenerării hepatocelulare şi al insuficienţei hepatice existente este necesar în toate hepatitele cronice şi cirozele hepatice, întrucît toate au alterări funcţionale şi structurale, necrotice, ale parenchimului hepatic, mai uşoare sau mai severe.

Regimul alimentar este agentul principal hepatoprotector. El trebuie să fie bogat în calorii (2 500—3 000 calorii pe zi), bogat în proteine de origine animală (cu valoare mare biologică), 120—150 g/zi, furnizate de carne, brînză, lapte, ouă, bogat în glucide 300—400 g/zi, sub formă de făinoase, dulciuri, legume verzi şi fructe, acestea din urmă aducătoare şi de vitamine. Regimul va fi sărac în grăsimi animale (slănină, untură, cărnuri grase, mezeluri), utilizînd uleiuri vegetale, 30—50 g/zi, la mîncăruri sau salate (sînt bogate în acizi graşi nesaturaţi). De asemenea, dieta va fi săracă în sare, în special în formele active şi în ciroze, în care există o tendinţă la edeme şi mai ales cînd se administrează hormonii cortizonici. Nevoia sapidă de sare va fi satisfăcută cu sare fără sodiu, sau cu clorură de potasiu.

Se vor evita conservele de carne sau de pește, prăjelile, ciorbele, condimentele tari (piperul, muștarul, boiaua, usturoiul), prăjiturile și torturile bogate în unt, afumăturile, vînatul, sărăturile și băuturile alcoolice.

Formularea și conținutul regimului alimentar vor fi adecvate formei anatomo-clinice a bolii, cu anumite restricții în formele avansate de ciroză și cu liberalități în hepatitele persistente. O importanță deosebită în aplicarea prelungită a acestor regimuri o are arta culinară, de a asigura preparate alimentare plăcute la gust, variate, pentru a întreține apetitul bolnavilor.

În cazul coexistenței unei gastro-duodenite cronice sau a unui sindrom dispeptic intestinal de fermentație sau de putrefacție, se va alcătui un meniu adecvat și se vor administra în plus, după caz, acidopeps, fermenți digestivi, corectoare ale disbacteriei intestinale ca Ftalilsulfatiazol, Saprosan ș.a.

Medicamentele reputate a favoriza troficitatea hepatocelulară sînt în primul rînd vitaminele, ca substanțe bioactivatoare, intrînd în compoziția cofermenților și activînd prin aceasta ritmul biochimic enzimatic celular. Vitaminele din grupul B sînt cele mai utile, apoi vitaminele E și PP, care se găsesc în compoziția preparatelor ca Mecopar forte, Complex B, Essentiale, Litrison, Metaspar ș.a., date în doze de 4—6 drajeuri pe zi, în cure repetate de 20 zile pe lună. Aceste vitamine sînt în special indicate în formele de hepatite mixte, ca hepatita alcoolică, hepatitele toxice, în ciroze.

În hepatitele cronice cu leziuni steatozice, adăugarea la complexul vitaminic de substanțe cu acțiune lipotropă, cum sînt metionina, colina, inozitolul, care se găsesc și ele incluse în preparatele de mai sus, este necesară pentru fosforilarea, consumul și transportul lipidelor din celula hepatică.

Între curele de lipotrope și vitamine se folosește Purinorul, conținînd acid orotic, adenină, xantină și inozitol, 3—4 drajeuri sau 1—2 fiole i.v./zi, 15—20 zile.

De asemenea, efecte hepatotrope favorabile se obțin prin administrarea de acizi aminați (ac. aspartic, arginina, ac. malic) sau în formele de insuficiență severă administrarea de complexe de acizi aminați esențiali ca Aminofusin, Trophysan, Rocmalin, Arginină-Sorbitol ș.a. în perfuzii lente de 250—500 ml la 2—3 zile sau în injecții cu Aspatofort. În ultimii ani a fost propusă Silimarina (Legalon), care ar stabiliza membrana hepatocitară, în doze de 4—6 drajeuri/zi, timp mai îndelungat. În hepatitele cronice active cu AgHB pozitiv s-au comunicat unele rezultate favorabile (scăderea AgHBc și AgHBs) prin administrare mai prelungită de Interferon și inductori de Interferon.

În formele de insuficiență hepatică severă, cu albuminele mult scăzute și cu edeme sau ascită, refractare la tratamentul diuretic, în special în ciroze, aduc un mare folos perfuziile de albumină umană, soluții de 5—8%, preparate de Centrul de hematologie sau de alte firme în concentrații de 16%. Asemenea perfuzii la 2—3 zile interval s-au arătat bine suportate și au adus o creștere rapidă a albuminelor bolnavului și în același timp o redresare a stării generale, retragerea edemelor și a ascitei.

b) *Tratamentul antiinflamator* trebuie aplicat în special în formele active, agresive sau cirogene, în care sînt prezente procese infiltrative bogate în celule limfoide și plasmocitare în spațiile porte și periportal, sau sub formă de noduli inflamatori în interiorul lobulilor. Pe urma acestor procese infiltrative progresive se instalează fibroza portală și intralobulară. Aceste procese inflamatorinfiltrative constituie o formă de reacție locală, ce ține de esența bolii însăși și biopuncțiile hepatice arată persistența și rezistența lor la tratamentele aplicate.

Preparatele cortizonice au un efect antiinflamator real. Sînt preferate Prednisonul, Prednisolonul sau Metilprednisolonul, care s-au dovedit cel mai bine suportate la aplicări îndelungate și cu reacții adverse minime sau controlabile. Se recomandă a se începe cu doze relativ mari de 40—60 mg/zi, în 3—4 doze postprandiale, timp de 8—10 zile, apoi a se scădea dozele cu 5—10 mg săptămînal, pînă se ajunge în 4—5 săptămîni, la 20 mg pe zi, care se vor continua pînă la completarea unei cure de 8—10 săptămîni. În acest interval bolnavul va fi supravegheat la 2—3 zile asupra toleranței, respectiv asupra manifestărilor de intoleranță gastrică și neuropsihică. Se va tampona hipersecreția gastrică produsă de cortizonice cu preparate alcaline (Trisilicalm, Ulcerotrat, Gelusil ș.a.) și se va liniști eventuala agitație psihică cu sedative, tranchilizante sau somnifere (Napoton, Diazepam, Ciclobarbital, Noxiron).

Tratamentul cortizonic este contraindicat în ulcerul gastro-duodenal, diabetul zaharat, hipertensiune arterială, tulburări neuropsihice.

Preparatele cortizonice au efecte antiinflamatorii antialergice și antifibrotice. Ele au de asemenea și efecte asupra stimulării apetitului, ameliorează astenia, induc sinteza unor fermenți utili în celula hepatică, dar produc un bilanț negativ privind echilibrul proteic, calcic și potasic, de unde necesitatea unei diete hiperproteice, bogate în vitamine, calciu și potasiu. Alimentația va fi săracă în sare (2—3 g pe zi). Sînt utile preparatele anabolizante ca derivații testosteronici per os (Naposim) sau injectabili ca acetatul de clortestosteron, Steranabol, Nerobolil, Durabolin, 1—2 fiole săptămînal, Vitamina B_{12} în doze de 1 000 gamma, zilnice sau la 2 zile 10—12 fiole în total, are de asemenea un bun efect anabolizant. Prescrierea de clorură de potasiu, 1—2 g/zi este uneori necesară în timpul tratamentului cortizonic.

Preparatele cortizonice nu sînt indicate în hepatitele cronice persistente sau în hepatitele slab evolutive. Ele pot fi însă utile în unele hepatite cronice icterigene, în care acționează favorabil asupra proceselor inflamatorii peribiliare și icterice, asociate eventual cu un antibiotic adecvat.

În același scop antiinflamator s-a preconizat utilizarea D-Penicilaminei (B-dimetil-cisteină, Cuprenil), 1,5—1,8 g/zi, cu reducerea apoi la o doză de întreținere de 600—900 mg/zi, pentru oprirea procesului de colagenizare. Conține un grup SH, capabil să cheleze cuprul și să crească eliminările lui urinare. Se utilizează în special în cirozele cu încărcare ferică sau cuprică, în cirozele hepato-lenticulare. Ameliorarea este lentă și devine evidentă după circa 6 luni, dispare inelul Kayser-Fleischer, diminuă rigiditatea și temurăturile. Biopsiile de control arată trecerea spre forme de ciroză inactivă. Deoarece D-Penicilamina este un antimetabolit al piridoxinei, adăugarea de vitamină B_6 per os sau în injecții este necesară. Tratamentul poate fi continuat pînă la 2 ani. Din dietă se exclud ciocolata, nucile, scoicile. În cazurile grave de ciroză Wilson s-a încercat transplantul ortotopic de ficat (Starzl). În ultimul timp s-a recomandat în hepatitele cirogene utilizarea preparatului AZC (acid azetidin carboxilic), care ar împiedica sinteza prolinei din substanța colagenă și astfel ar împiedica procesul de fibroză hepatică.

În hepatitele cronice active, evolutive, cu procese imunologice, decelabile în ser (anticorpi antinucleu, antifibră netedă, antimitocondrii) sau prin modificări calitative ale limfocitelor (testul transformării limfoblastice sau al inhibării migrării leucocitare), care presupun implicarea lor în evoluţia bolii, ca şi în unele hepatite cronice cu manifestări alergice extrahepatice (*rash*-uri, artralgii) sau în hepatitele cronice cu celule LE, aşa-zisele hepatite lupoide, sînt indicate preparatele *imunodepresoare* de tipul azatioprinei (Imuran sau Imurel, 50—100 mg pe zi), asociate cu preparate *cortizonice* (Prednison, Prednisolon) în cantităţi prescrise mai sus, timp de 45—60 zile, cu pauze sensibil egale şi repetate 2—3 ani, cu urmărirea atentă a hemogramei, a testelor biochimice hepatice şi a stării generale. Deprimarea hematopoietică produsă de azatioprină este contracarată de stimularea cortizonică, fapt care permite lungirea tratamentului fără incidente sau accidente severe. Cu un asemenea tratament mixt antiinflamator şi antiimunotoxic s-a urmărit un grup de bolnavi timp de 2 ani, obţinîndu-se ameliorări clinice şi biologice la circa 75% şi ameliorări morfologice la 50% din bolnavi (Lupu şi Runcan). Etiopatogenia imunotoxică a unor hepatite cronice şi ciroze este redată în schema de mai jos (fig. 7.1).

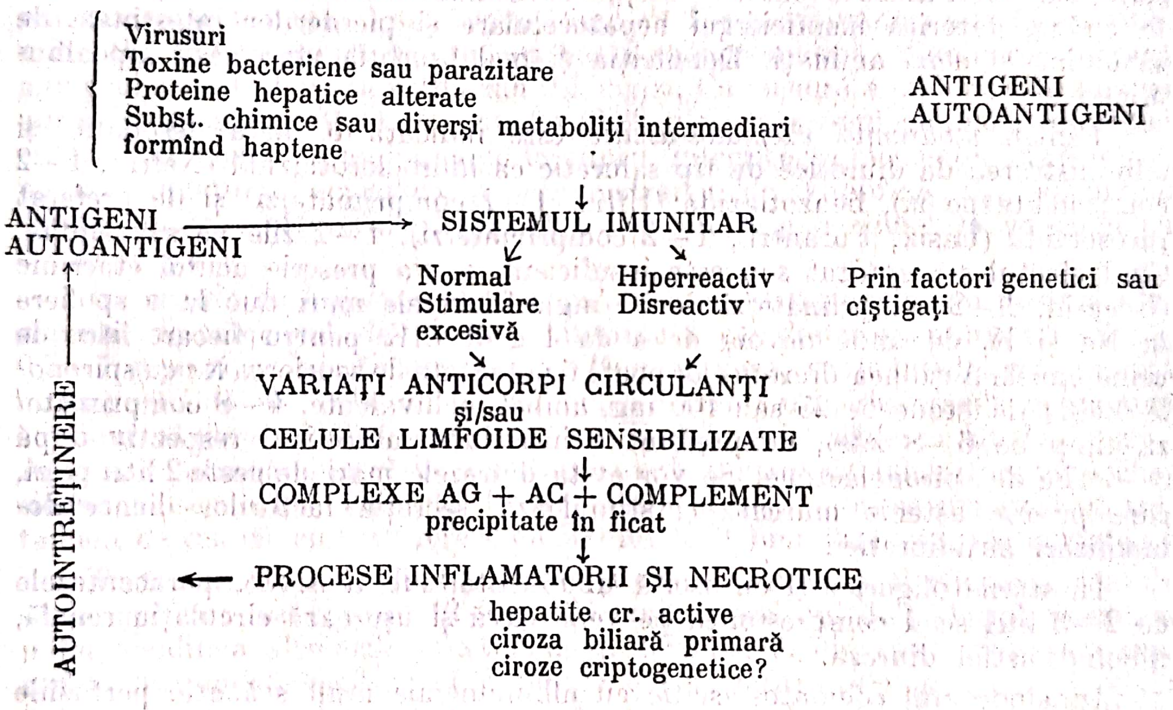

Virusuri
Toxine bacteriene sau parazitare
Proteine hepatice alterate
Subst. chimice sau diverşi metaboliţi intermediari formînd haptene
ANTIGENI
AUTOANTIGENI
ANTIGENI
AUTOANTIGENI
SISTEMUL IMUNITAR
Normal
Stimulare excesivă
Hiperreactiv
Disreactiv
Prin factori genetici sau cîştigaţi
VARIAŢI ANTICORPI CIRCULANŢI
şi/sau
CELULE LIMFOIDE SENSIBILIZATE
COMPLEXE AG + AC + COMPLEMENT
precipitate în ficat
PROCESE INFLAMATORII ŞI NECROTICE
hepatite cr. active
ciroza biliară primară
ciroze criptogenetice?
AUTOINTREŢINERE

Fig. 7.1 — Etiopatoagenia imunotoxică în hepatite şi ciroze.

Cirozele hepatice reclamă un tratament mai intens, mai amplu şi mai diversificat în agenţi terapeutici, datorită substratului lor lezional mai sever, insuficienţei hepatice mai intense ca şi prin existenţa frecventă a sindromului de hipertensiune portală şi a ascitei, procese care fac parte integrantă din evoluţia naturală a cirozelor. Şi în ciroze este nevoie de individualizarea etiopatogenică, anatomo-clinică şi evolutivă pentru o tactică terapeutică eficientă şi de lungă aplicare. Explorările ce sînt necesare şi în ciroze pentru precizarea decompensării hepatocelulare şi portale sînt capitale pentru instaurarea unei terapeutici cît mai adecvate.

În *cirozele comune*, fără ascită şi cu insuficienţă hepatică moderată, tratamentul etiopatogenic şi dietetic este acelaşi ca în hepatitele cronice premergătoare. În această etapă a bolii, o reducere a eforturilor fizice profesionale în formele floride bine tolerate şi un repaus fizic prelungit printr-o pensionare temporară sau definitivă, în formele active, este de primă importanţă.

În *etapele avansate de ciroză* cu ficat atrofic, ascită şi denutriţie este nevoie de un tratament mai amplu şi mai intens, cu agenţi terapeutici multipli, aplicat de preferinţă prin repetate internări în spital de 1—2 luni, sub observaţie şi control medical atent, iar repausul fizic va fi aproape total, în pat, fotoliu, eventual cu mici plimbări în fazele de ameliorare. Dieta va fi bogată în vitamine, fără exces de proteine, 60—80 g pe zi, pentru a evita encefalopatiile hepatice.

Tratamentul antiinflamator şi imunodepresiv se va aplica cu multă prudenţă şi numai cînd sînt încă prezente semnele clinice şi biologice de activitate respective. Se va aplica medicaţia lipotropă şi vitaminică, cu perfuzii de acizi aminaţi şi la nevoie de albumină umană, în special cînd albuminele serice sînt mult scăzute (sub 35—30%). Sinteza albuminei în ficat este scăzută în ciroze, datorită insuficienţei hepatocelulare şi pierderilor intestinale de albumină şi acizi aminaţi. Denutriţia şi malabsorbţia agravează hipoalbuminemia.

Pentru *sindromul edematos-ascitic* este indicată o dietă desodată şi administrarea de diuretice de tip saluretic ca hidroclorotiazidă (Nefrix, 1—2 comprimate pe zi), benzotiazidă (Ufrix, 1—2 comprimate/zi) şi de preferat furosemidă (Lasix, Furantril, 1—2 comprimate/zi), 1—2 zile pe săptămînă. Cînd efectul s-a epuizat sau este insuficient, se va prescrie acidul etacrinic (Edecrin, 1—2 comprimate/zi de 50 mg). Diurezele mari duc la o spoliere în Na şi K, de unde nevoia de a da 1 g de ClK pentru fiecare litru de urină emisă. Acţiunea diureticelor poate fi potenţată de asocierea lor cu spironolactone (Aldactone de 25 sau 100 mg, ambele echivalente, 4—8 comprimate/zi, timp de 6—8 zile), de preferat a introduce salureticul respectiv după 3—4 zile de spironolactone. Se vor evita diurezele mari de peste 2 litri pe zi, care produc astenie marcată şi stimulează secreţia factorilor diencefalo-hipofizari antidiuretici.

În stările oligurice şi cu ascită abundentă, sub tensiune, paracentezele de 2—3 litri scad compresiunea pe vena cavă şi uşurează circulaţia renală, ridicînd astfel diureza.

În sindromul edematos-ascitic cu albuminemie mult scăzută, perfuziile cu 100—200 ml soluţie de albumină umană, la 2—3 zile, fac să crească albumina plasmatică şi reţin astfel apa în circulaţie legată de albuminele respective.

Manifestările hemoragipare din ciroze ca epistaxis, gingivoragii, echimoze spontane sau provocate la injecţii, datorite în mare parte insuficienţei factorilor de coagulare, şi de protrombină în special, beneficiază de administrarea de vitamină K, de preferat K_1 (Fitomenadion, Konakion), 1—2 fiole i.m. zilnic, 6—8 zile. Se ştie că protrombina este sintetizată de ficat în prezenţa vitaminei K.

În formele de *ciroze colestatice* şi în special în cirozele biliare primitive, considerate ca boli autoimune, în care icterul şi pruritul sînt manifestări principale, încercarea unui tratament cu imunodepresoare: azatioprină (Imuran) 50—100 mg/zi sau de clorambucil (Leukeran) 8—10 mg/zi, timp de cîteva săptămîni, sub controlul repetat al hemogramei. S-au obţinut scăderi de IgM și a titrului de anticorpi antimitocondriali, considerați revelatori ai procesului patogen. Administrarea de corticosteroizi nu este indicată. Tratamentul acestei forme de ciroză este lung și deseori decepționant. Colestiramina, substanță chelatoare de săruri biliare la nivelul intestinului (Cuemid, Questran) în doză de 8—12 g/zi, în 3—4 prize postprandiale, timp de 10—15 zile reduce pruritul și icterul pentru o perioadă de timp.

În *cirozele hepatolenticulare* (boala Wilson) cu depuneri de cupru în ficat și în nucleii cenușii centrali, cu manifestările neurologice cunoscute privind tonusul muscular și cu apariția inelului Kayser-Fleischer, administrarea D-penicilaminei, la început în doze de 25 mg/kg/zi, sau 1,5—1,8 g pe zi (Cuprenil Polfa), repartizate în 3—4 doze înaintea meselor timp de cîteva săptămîni, apoi scăzînd treptat dozele pînă la 900—600 mg pe zi. Acest tratament care durează 6 luni pînă la 2 ani, asociat la cel general al cirozelor, poate aduce ameliorări clinice. Dacă acestea apar, este necesară continuarea tratamentului cu o doză de întreținere de 0,75 g, practic toată viața. D-penicilamina are un grup SH, capabil că cheleze cuprul și să crească eliminarea sa urinară. Tratamente lungi cu D-penicilamină asociată cu vitamină B_6, 150 mg pe zi, fac uneori boala asimptomatică. Eliminarea urinară a cuprului nu trebuie să scadă sub 0,5 mg/zi. Ca măsură auxiliară s-au propus administrarea de sulfură de potasiu (0,02 g/zi) în scopul inhibării resorbției enterale de cupru cu regim sărac în cupru (interzicerea ciocolatei, ciupercilor, nucilor, ficatului, scoicilor) și administrarea de vitamină B_6, 40 mg/zi. Transplantarea ortotopică hepatică s-a încercat și a reușit la un copil cu o formă gravă.

În *cirozele cu hemocromatoză și sideroză*, constituționale sau posttransfuzionale, tratamentul de chelare intestinală cu desferioxamină (Desferal), 0,5—1 g pe zi în injecții i.m. sau 5—10 g pe gură, timp îndelungat, asociat cu sîngerări de 300—500 ml săptămînal, s-a arătat util. Sîngerările se practică săptămînal (500 ml care conțin 250 mg Fer) pînă la scăderea Hb la 11 g%. Apoi se continuă sîngerările săptămînal sub control de laborator, pînă cînd sideremia scade sub 150 $\gamma\%$. Odată atinse aceste valori se continuă un tratament de durată cu o sîngerare de 500 ml la 3 luni interval, toată viața.

Tratamentele în hepatite cronice și ciroze, pentru a fi eficiente, trebuie să fie *aplicate îndelungat*, 12—18—24 luni, uneori ani de-a rîndul, pentru a putea modifica alterările funcționale și structurale din ficat. De asemenea, aceste tratamente trebuie să cuprindă *agenți terapeutici multipli* și pe cît posibil sinergici pentru a putea corecta variatele tulburări și leziuni din ficat. Important, de asemenea, este ca tratamentul să fie *aplicat metodic*, adică să fie compus din cure terapeutice complexe și administrate la intervale regulate, dinainte programate, cu pauze intercalate, în care se vor aplica tratamente de susținere sau de întreținere a ameliorărilor cîștigate. Tratamente aplicate în cure întîmplătoare și neregulate nu aduc efectele scontate și de obicei nu opresc evoluția bolii. În fine, tratamentele aplicate trebuie *individualizate* în raport cu aspectele etiopatogenice, cu faza evolutivă, cu complicațiile eventuale ca și cu bolile asociate, care pot influența negativ regenerarea hepatică.

Eficiența tratamentelor în hepatite cronice și ciroze. Rezultatele obținute și publicate de variați autori sînt diferite, ca procentaj de ameliorări sau de eșecuri. Diferențele provin din variabilitatea loturilor și neomogenitatea tratamentului, durata de aplicare a acestuia ca și din cauza criteriilor diferite de apreciere a efectelor obținute.

În hepatitele cronice persistente și în mare parte a hepatitelor active, experiența a arătat că numai *tratamentele complexe, individualizate și îndelungi* (1—3 ani), deși loturi randomizate și comparația statistică cu loturi martore sînt puține, duc la o ameliorare clinică și biologică, la o calitate mai bună a vieții și la o prelungire a supraviețuirii, chiar în cazurile evolutive. În procente variabile la biopuncții repetate se obțin și ameliorări ale leziunilor inflamatorii și distrofice. Răspund mai puțin la tratamentele aplicate hepatitele agresive și cele cirogene și cele consecutive hepatitelor epidemice cu virus B.

Ameliorări evidente ale stării hepatice și generale și a supraviețuirii se obțin în cirozele alcoolice și nutriționale, în care suprimarea băuturilor alcoolizate, substanțele lipotrope și o dietă echilibrată hiperproteică și vitaminică aduc redresări structurale frecvente și uneori trecerea în forme de ciroze inactive. Unele statistici arată că în cirozele alcoolice tratamentul de mai sus a dus la supraviețuiri de 5 ani la 60% din cazuri, față de 18% la cei netratați sau care au continuat consumul de alcool. Desigur în aceste statistici nu sînt cuprinse cirozele cu ascită sau cu denutriție avansată.

Ameliorări, deși mai rare, se obțin și în cirozele posthepatitice sau în cele criptogenetice ca și în unele ciroze biliare. O atitudine optimistă este preferabilă atît pentru bolnav, cît și pentru familia lui. Se aduce astfel un interes sporit pentru îngrijirea bolnavului.

Desigur rezultatele bune depind și de momentul instituirii tratamentului (în faza fără ascită, fără icter sau fără complicații hemoragice sau encefalopatice). Perseverența aplicării tratamentului adecvat și colaborarea continuă medic-bolnav sînt de mare importanță pentru eficiența tratamentului (lor).

Realizarea optimă a acestor tratamente repetate, prelungite și sub control medical competent o credem posibilă mai ales sub formă de cure sanatoriale. Înființarea de sanatorii pentru hepatite cronice active sau pentru faza de postcură în hepatitele acute prelungite sau subacute, virale sau de altă origine, corespunde unor necesități actuale în domeniul hepatitelor cronice.

Tratamentul complicatiilor hepatitelor și cirozelor. Hepatitele cronice active, în afara evoluției lor lent progresive, și mai ales cirozele hepatice pot prezenta complicații, unele severe, chiar letale.

În *etapa de hepatită cronică* sînt de semnalat episoadele de acutizări cu stări astenice, subicter, ficat dureros, slăbire, tulburări hemoragice, survenite deseori brusc pe fondul cronic al bolii. Testele biochimice apar agravate, transaminazele și factorii de coagulare în special, iar substratul lezional arată o intensificare a leziunilor necrotice. Asemenea acutizări se observă și în ciroze. În ambele cazuri aceste agravări au o semnificație severă.

În aceste agravări lezionale este indicat un repaus de 1—3 luni (la pat 14—18 ore pe zi), cu o dietă alimentară compusă din lapte, iaurt, brînză de vaci, făinoase, dulciuri, fructe, la care se adaugă un tratament medicamentos cu perfuzii glucozate sau de acizi aminați (Aminofusin, Rocmalin ș.a.), complexe vitaminice de tip Mecopar forte sau Essentiale și, după caz, se asociază preparate cortizonice (Prednison sau Prednisolon, 20—40 mg/zi, timp de 20—30 zile). Uneori agravările pot lua forme de encefalopatie hepatică. Tratamentul episoadelor de acutizare se va aplica în spital sub control clinic și de laborator. În majoritatea acestor episoade de acutizare sau de agravare organo-funcțională evoluția merge spre ameliorare în 2—4 luni.

În *etapa de ciroză hepatică* complicațiile sînt mai frecvente și mai severe.

Episoadele de agravare clinică şi/sau biochimică sînt mai severe şi au o durată mai lungă şi se manifestă cu subiecter sau icter, stări febrile, inapetenţă, balonări abdominale, deseori apare ascita. Tratamentul lor este cel indicat la hepatitele cronice, cu adaos de preparate diuretice şi coagulante.

Hemoragiile digestive superioare survin în fazele avansate ale cirozei şi mai frecvent în faza de ascită, sub formă de hematemeze şi melene sau numai de melene. Trebuie precizată sursa hemoragiei, care poate fi cel mai des la nivelul varicelor esofagiene rupte, mai rar la nivelul unei gastrite hemoragice sau a unui ulcer duodenal, cunoscut sau necunoscut, uneori hepatogen, eventual al unei hernii hiatale. Nu trebuie uitat că ciroticii au deseori defecte în procesele de coagulare sanguină. Precizarea sursei de hemoragie se face prin analiza clinică (istoric, stare prezentă), biochimică şi la nevoie prin examen baritat de urgenţă sau prin endoscopie cu panendoscopul flexibil. Precizarea sursei hemoragiei este de importanţă capitală, întrucît ea decide în ultimă instanţă tratamentul medical sau chirurgical al complicaţiei.

Hemoragia la cirotici constituie o complicaţie gravă. 30—40% din cirotici mor prin acest accident hemoragic şi circa 80—90% repetă sîngerarea în primul an de la prima hemoragie. Internarea în spital trebuie făcută de urgenţă în secţia de terapie intensivă medicală sau chirurgicală, cu urmărire în comun de internist şi de chirurg. Primele obiective sînt precizarea sursei hemoragiei şi a stării hemodinamice (tens. art., puls, hematocrit) ca şi a ritmului de pierdere sanguină. În lipsa posibilităţii de a preciza sursa hemoragiei la un cirotic, se va considera, cel puţin în primele ore, că ea provine din ruptura varicelor esofagiene sau gastrice, fiind ipoteza cea mai probabilă.

Repausul absolut şi instalarea perfuziei de sînge compatibil, în picătură mai rară sau mai rapidă, după caz, administrarea pe gură de trombină şi injectarea de vitamină K i.m., sînt primele măsuri de luat. Uneori hemoragia se opreşte în cîteva ore. Mai deseori hemoragia continuă prin noi hematemeze sau melene şi atunci se va introduce sonda Blackmoore-Sengstaken cu umflarea ambelor balonaşe de compresiune şi care permite în acelaşi timp aprecierea prin al treilea canal al sondei şi aspiraţie ritmul pierderii sanguine şi dacă sonda a oprit hemoragia. Balonaşul gastric se umflă cu 250 ml aer, iar cel esofagian tot cu aer, la o presiune măsurată de 40 mmHg. Evacuarea prin sondă a sîngelui din stomac împiedică distrugerea trombocitelor, care agravează sindromul hemoragipar. Pentru tamponarea eso-gastrică se utilizează de asemenea sonda Linton-Nachler, cu dublu balonaş şi cu tracţiune exterioară a sondei pentru o mai bună comprimare a varicelor, în special a celor din marea tuberozitate.

Cantitatea de sînge perfuzat este indicată de starea clinică, de tensiunea arterială şi de hematocrit, eventual alternată cu succedanee de plasmă. Întrucît ciroticii fac uşor sindroame de fibrinoliză, se va administra în plus acid epsilon-aminocaproic, 2—3 fiole lent i.v. sau în perfuzie. Vitamina K se va repeta la 2—3 ore. Pentru prevenirea putrefacţiilor sîngelui prezent în intestin se vor administra per os antibiotice (Micerin sau Negamicin, 3—4 g/zi).

Hemoragiile digestive superioare produc la cirotici agravări funcţionale şi structurale, explicate pînă la un punct prin schema din pag. următoare (fig. 7.2.).

Susţinerea funcţionalăh epatică se face prin administrarea de soluţii concentrate de glucoză şi vitamine, alimentarea pe gură fiind suprimată în primele zile. Se va controla starea electroliţilor sanguini şi se vor corecta hipokaliemia şi alcaloza metabolică prin perfuzii ClK, 15%, i.v. S-a încercat de asemenea pentru reducerea hemoragiei aplicarea în perfuzii de substanțe vaso-constrictoare hipofizare (vasopresină) cu efecte trecătoare și inconstante. Este necesară de asemenea evacuarea intestinului de sînge prin clisme înalte și administrare de sulfat de Negamicin sol. 15% pe sondă. (V. hemoragiile digestive superioare).

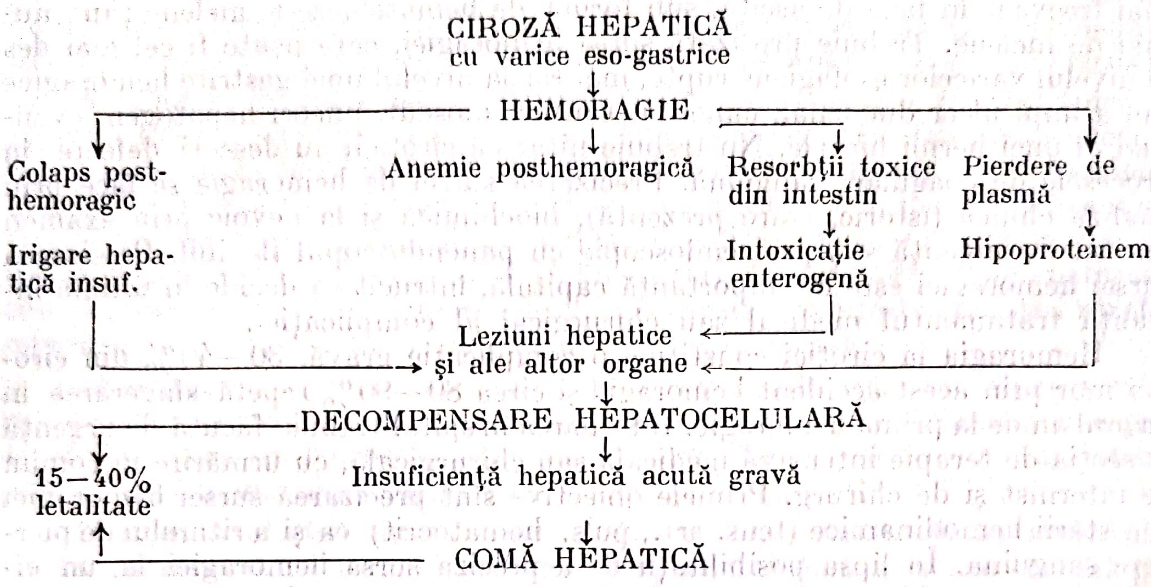

CIROZĂ HEPATICĂ
cu varice eso-gastrice
HEMORAGIE
Colaps post-hemoragic
Anemie posthemoragică
Resorbții toxice din intestin
Pierdere de plasmă
Irigare hepatică insuf.
Intoxicație enterogenă
Hipoproteinemie
Leziuni hepatice și ale altor organe
DECOMPENSARE HEPATOCELULARĂ
15—40% letalitate
Insuficiență hepatică acută gravă
COMĂ HEPATICĂ

Fig. 7.2. — Agravări produse la cirotici prin HDS

Tratamentul medical reușește să oprească circa 50% din hemoragiile varicelor esofagiene. Icterul, ascita, denutriția și masivitatea hemoragiei sînt de rău augur. Dacă echilibrul hemodinamic nu poate fi menținut prin perfuzii de sînge sau substituenți de plasmă în 8—12 ore sau chiar dacă acest echilibru este păstrat, dar hemoragia continuă peste 24 ore, în ambele cazuri se impune intervenția chirurgicală, care poate efectua ligatura transesofagiană a varicelor sau poate realiza un shunt porto-cav. Preferințele pentru una sau alta din metodele chirurgicale necesare hemostazei variază. Unii preferă ligatura varicelor, care nu suprimă hipertensiunea portală și predispune la noi hemoragii. Alții sînt pentru shuntul porto-cav în urgență, fie shuntul proximal porto-cav termino-lateral, fie un shunt distal, splenorenal sau mezenterico-cav. Acestea din urmă nu suprimă total afluxul sîngelui portal la ficat și deci nu agravează starea de insuficiență hepatică, deși ciroticii au o bună parte din circulația hepatică asigurată arterial.

Riscul operator este crescut la ciroticii bătrîni, la denutriți sau cu icter. Mortalitatea operatorie în urgență imediată sau amînată este de circa 20%, dar supraviețuirea după realizarea shuntului portocav peste 5 ani este mai mare față de cei neoperați. După alte statistici, viața nu ar fi prelungită prin intervenția chirurgicală, bineînțeles în afara salvării prin oprirea hemoragiei.

După ligatura varicelor apare frecvent ascita la ciroticii fără transsudat peritoneal anterior, iar după shuntul portocav apar deseori manifestări de encefalopatie hepatică, ambele de gravitate variabilă de la caz la caz, deseori reversibile după un tratament adecvat.

La unii cirotici cu risc mare operator (cardiaci, pulmonari, renali) s-a încercat deschiderea crosei canalului toracic, dilatată la cirotici, printr-o incizie supraclaviculară stîngă, prin care se scurge o cantitate relativ mare de limfă şi care aduce o scădere a presiunii portale, favorizînd astfel oprirea hemoragiei.

Encefalopatiile hepatice constituie o complicaţie gravă, deseori letală. Ele pot avea trei patogeneze:

— encefalopatii ale *marii insuficienţe hepatice*, zise endogene, grave, frecvent letale, prin necroze întinse şi progresive hepato-celulare;

— encefalopatii *porto-cave*, exogene, provocate de corpi toxici de origine intestinală (histamină, putresceină, amoniac şi alte baze aminate) şi care nu pot fi detoxifiate de ficatul insuficient şi pătrund astfel în circulaţia sistemică prin numeroase shunturi porto-cave intra- şi extrahepatice; ele apar frecvent după hemoragii digestive, abuzuri de alimente carnate sau de anumite medicamente;

— encefalopatii *diselectrolitice*, prin pierderi de Na şi mai ales de K, din plasmă şi din celule, provocate de paracenteze repetate sau diureze abundente prin saluretice, de vărsături sau diaree.

Encefalopatia endogenă este deseori ireversibilă. Se manifestă prin stări confusive progresive pînă la precomă şi comă, sindrom hemoragipar şi semne de insuficienţă renală. Se indică perfuzii de glucoză sau de levuloză, 500—1 000 ml pe zi, cu vitamină C, 1—2 fiole şi Hemisuccinat de hidrocortizon, 4—8 fiole, alternînd cu perfuzii de complexe de acizi aminaţi (Aminofusin, Rocmalin, Aminomel, Trophysan). Atenţie la eventuale hiperhidratări. Se corectează tulburările electrolitice. Dieta va fi hidrozaharată, cu sucuri de fructe, piureuri de legume.

Encefalopatia portală este deseori reversibilă. Tratamentul se începe cu un purgativ salin sau clisme, pentru a evacua intestinul, apoi se administrează pe gură 3—4 g/zi de Negamicină sau Micerin pentru oprirea putrefacţiilor bacteriene. Lactuloza (Duphalac) în soluţie de 50%, 40—50 ml date pe gură produce în colon o fermentaţie acidă, care împiedică putrefacţiile generatoare de baze aminate toxice şi amoniac. Amoniacul seric ajunge valori mari, 80—100—150 gamma%. Perfuziile cu glucoză 10%, în care se dizolvă 4—6 fiole de Hemisuccinat de hidrocortizon, în cantităţi de 1 000—1 500 ml pe zi şi o dietă cu supe de zarzavat şi sucuri de fructe în primele 3—4 zile, aduc caloriile necesare. Perfuziile cu Arginină-Sorbitol 250—500 ml pe zi ajută la metabolizarea produşilor amoniacali, introducînd amoniacul în ciclul Krebs. Administrarea de acid glutamic (Multiglutin) 5—10 fiole în perfuzie cu sol. glucoză, fixează prin amidare amoniacul şi îl elimină parţial prin rinichi. Dacă însă ureea urinară este sub 7 g/24 ore, administrarea de aminoacizi în scopul scăderii amoniacului nu mai este eficace. În caz de agitaţie motorie şi psihică sau de tulburări de comportament, frecvente în această formă de encefalopatie, se recomandă injectarea de scopolamină 3—4 fiole pe zi şi neurosedative de tipul Presuran sau Diazepam i.v. Dieta va fi hidrocarbonată cu lipide, dar fără proteine (maximum 15 g/zi). Nu se vor administra barbiturice sau opiacee.

Deseori, după 3—4 zile de stare confuzivă, precomatoasă sau chiar comatoasă, bolnavii îşi revin pînă la clarificare totală, dar recidivele sînt frecvente şi din ce în ce mai grave cu reveniri parţiale şi tardive. Mai rar encefalopatia evoluează de la prima manifestare spre coma profundă ireversibilă.

În *encefalopatia diselectrolitică hipokalică*, cu scăderea potasiului sub 3,8 mEq, prin deperdiţii digestive sau urinare este indicată administrarea de 3—4 g de ClK pe gură sau injectarea de 10—20 ml din soluţia 15% i.v. ca şi de vitamină B_1 100 mg, 1—2 fiole subcutan zilnic. Această encefalopatie se prezintă de obicei ca o stare de somnolență profundă sau ca o stare precomatoasă liniştită şi care se remite după cîteva zile de tratament. Mai rar durează 10—15 zile.

Encefalopatiile de mai sus au fost prezentate ca forme patogenice pure, dar deseori se *asociază mecanisme patogenice multiple*, care impun precizările clinice şi biochimice respective şi bineînţeles şi adaptarea corespunzătoare a tratamentului.

Hemoperitoneul, complicaţie rară, este produs de necroza sau sfacelarea unui nodul de regenerare superficial. Sîngerarea este greu de oprit cu toate hemostaticele aplicate. Lichidul de ascită apare hemoragic, apoi franc sanguinolent, exsanguinarea este continuă şi duce la colaps hemoragic fatal.

Infectarea ascitei, spontană, postpuncţie, sau prin continuitate cutanată, cu variate bacterii (Klebsiella, coli, pneumococi, strepto- şi stafilococi, candida albicans) şi declanşarea unei peritonite, apare în special la cirozele alcoolice şi predominant la bărbaţi. Febră, dureri abdominale, diareea, sînt semnele clinice, alături de leucocitoză. Infectarea ascitei se face pe cale sanguină de la focare infecţioase pulmonare, intestinale, urinare, sau fără punct de plecare precizabil. Administrarea de antibiotice în funcţie de antibiogramă, atît intraperitoneal cît şi pe cale generală aduce în unele cazuri oprirea şi uneori vindecarea infecţiei. Majoritatea bolnavilor mor prin consecinţele directe ale peritonitei.

Cancerizarea cirozei, mai frecventă la bărbat, este o complicaţie în special a cirozelor postnecrotice, alcoolice sau toxice. Transformarea carcinomatoasă a adenoamelor regenerative duce la tumori unice sau multiple, cu evoluţie relativ rapidă. Circa 40—70% din cancerele hepatice survin la cirotici.

Alterarea stării generale, creşterea ficatului, deseori cu tumori palpabile, durerile în etajul abdominal superior sau apariţia bruscă de ascită şi edeme mari la membrele inferioare, în cazul invadării venei porte sau a venelor suprahepatice, sînt semne caracteristice. Diagnosticul se face clinic, bioptic (riscuri de hemoragie) şi scintigrafic. Fosfataza alcalină crescută şi alfa-fetoproteina pozitivă confirmă cancerizarea.

Tratamentul este paleativ. Chimioterapia antimitotică, 5-Fluorouracilul, 250—500 mg la 3—4 zile, în perfuzii venoase sau prin cateterism al arterei hepatice şi poate mai uşor printr-un cateter introdus în vena ombilicală permeabilizată în prealabil, aduce uneori întîrzierea evoluţiei tumorale. Mai recent s-a recomandat ca antimitotic Adrianomicina. Dozele mari de estrogeni au dus uneori la încetinirea evoluţiei.

Rezecţia ficatului se încearcă în tumorile unice ale lobului stîng şi în condiţii de funcţionalitate bună hepatică. Transplantul ortotopic de ficat s-a încercat cu rezultate slabe deocamdată, dar rămîne o posibilitate de viitor.

Insuficienţa renală apare la ciroticii avansaţi, cu oligurie, ascită şi eedme, neinfluenţate de diureticele hidrice sau saluretice. În majoritatea cazurilor, tulburările sînt funcţionale, prin deficit hemodinamic renal, cu scăderea filtratului glomerular sub 25—30 ml/minut, cu reabsorbţie crescută de sodiu în tubul proximal şi deseori cu shuntarea circulaţiei glomerulare prin medulară. Se adaugă în ascitele abundente şi o compresie a venelor renale, cu stază consecutivă în capilarul peritubular.

În aceste insuficienţe renale grave, deseori letale, se recomandă evitarea scăderii volumului plasmatic şi respectiv a irigaţiei renale prin diuretice sau evacuări mari de ascită. Mici puncţii evacuatoare de 1—2 litri de ascită pentru scăderea presiunii abdominale pot fi utile. De importanţă capitală este reechilibrarea electrolitică.

Prevenirea hepatitelor cronice şi a cirozelor hepatice este în mare parte posibilă prin măsuri medicale şi sociale. Prevenirea hepatitelor cronice şi a cirozelor consecutive hepatitelor virale cuprinde măsurile expuse la capitolul hepatitelor virale acute. Urmărirea convalescenţilor după hepatită acută epidemică timp de 18—24 luni prin examene clinice şi explorări biochimice (TGP, AgHB, urobilinogenuria şi proteinograma) permit decelarea formelor acute sau subacute prelungite, a recăderilor clinice sau biochimice ca şi eventuala lor trecere spre forme cronice. Tratarea acestor convalescenţi nevindecaţi ca şi tratarea formelor cronicizate incipiente, la nivelul policlinicii, a consultaţiilor de gastroenterologie în special, sau a sanatoriilor de postcură (acolo unde există), ajută la stingerea leziunilor acute şi împiedică evoluţia formelor cronice incipiente spre faze avansate de fibroză sau ciroză. În cazurile neconcludente, biopuncţia hepatică va arăta mai bine structurile şi leziunile hepatice existente şi va dirija atitudinea terapeutică. Urmărirea organizată, activă şi competentă în dispensar sau policlinică a convalescenţelor de hepatite acute este necesară şi chiar obligatorie.

Prevenirea hepatitelor cronice şi a cirozelor cu *alte etiologii infecţioase* sau parazitare (luetice, tuberculoase, malarice, brucelozice), este posibilă prin tratarea adecvată a bolilor respective, în fazele lor acute, sau subacute.

Hepatitele cronice toxice, medicamentoase, sau profesionale, implică decelarea lor din fazele iniţiale de atingere hepatică prin explorări biochimice repetate şi supravegherea proceselor tehnologice de către medicul de fabrică sau de uzină ca şi de inspecţia sanitară de stat. Se vor supraveghea în special bolnavii cu tratamente chimioterapice sau antibiotice de lungă durată (izoniazidă, rifampicină, săruri arsenicale, tetracicline, unele antihelmintice, unele antimitotice ş.a.).

Litiaza biliară, colangiohepatitele acute sau subacute impun tratarea lor corespunzătoare.

Prevenirea hepatitelor cronice şi a cirozelor dismetabolice şi în special a celor nutriţionale şi alcoolice, implică asocierea de măsuri medicale şi mai ales sociale. Combaterea alcoolismului cronic, echilibrarea proteică şi vitaminică a regimului alimentar, medicaţia lipotropă, depind în mare parte de nivelul educaţiei sanitare a populaţiei şi de nivelul economic, respectiv. Măsurile de prevenire vor fi aplicate în special persoanelor sau grupurilor cu risc de îmbolnăvire hepatică. Nu trebuie uitat că majoritatea hepatitelor cronice evoluează latent şi decelarea lor ţine de cercetări epidemiologice în teren. Combaterea consumului excesiv de alcool, în special sub formă de aperitive, sau sub formă de băuturi concentrate în alcool şi mai ales la tineri, prin măsuri educative în familie, în şcoală, afişe, conferinţe, acţiuni sindicale ş.a. pot preveni hepatita alcoolică şi trecerea spre ciroză.

7.4.4. SINDROAME HEMORAGICE ÎN BOLILE FICATULUI

Experienţa clinică a stabilit de mult legătura între manifestările hemoragice şi insuficienţa hepatică, în special în formele grave lezionale, ca hepatitele acute infecţioase sau toxice, cu necroze hepatocelulare întinse ca şi în fazele de agravare funcţională a acestor hepatite. În ciroze şi în tumorile ficatului circa 15% din bolnavi au complicaţii hemoragice. Circa 80% din hepatopatii au unul sau mai multe teste de coagulare alterate.

Sindroamele hemoragice apar spontan sub formă de epistaxis şi gingivoragii repetate, purpură sau echimoze; alteori apar în urma unor traumatisme (lovituri, injecţii), rupturi vasculare digestive (varice esogastrice), sau intervenţii chirurgicale. Deseori manifestările hemoragice se însoţesc de o alterare a stării generale, anemie, encefalopatii, reversibile sau ireversibile.

Mecanismele proceselor hemoragice sînt multiple. Mai frecvent intervine insuficienţa sintezei proteinelor, care iau parte la procesul de coagulare (factorii II, V, VII, VIII, XIII), prin degradarea funcţională hepatocelulară directă sau condiţionată de lipsa unor catalizatori ca vitamina K în icterele mecanice prelungite. Deseori se adaugă şi alterări calitative sau cantitative ale trombocitelor, care compromit formarea cheagului alb. Trombocitopenia este frecventă în cirozele splenomegalice şi în cirozele sau hepatitele acute septice sau toxice. Mai rar intervin alterări ale pereţilor capilari, prin scăderea proteinelor plasmatice, avitaminoze, subnutriţie sau procese alergice; uneori, intervin procese de coagulare difuză intravasculară cu consum excesiv de fibrinogen şi ulterior procese de fibrinoliză secundară, ce survin la hepatici, în special în intervenţiile pe ficat sau pe splină şi care au o evoluţie clinică dramatică.

Precizarea fiziopatologiei acestor sindroame hemoragice hepatogene se face prin efectuarea testelor de coagulare, de fribrinoliză şi de rezistenţă capilară (TS, TC, timpul Quick, Howel, fibrinogen, produşii de degradare ai fibrinei, numărătoarea plachetelor, trombelastograma) în laboratoarele curente şi determinarea celorlalţi factori ai coagulării în laboratoare specializate (euglobuline, antitripsine, antitrombina, plasminogenul).

Prevenirea complicaţiilor hemoragice este posibilă deseori prin administrarea de vitamină K în icterele prelungite, prin tratarea precoce cu substanţe protectoare hepatocelulare (diete bogate în proteine, în vitamine C şi K), administrarea de tonice parietale capilare (rutin) şi perfuzii sanguine în anemiile şi trombocitopeniile existente. Este indicată evitarea medicaţiilor, care modifică coagularea, ca aspirina, derivaţii salicilici ş.a. Administrarea de anticoagulante, mai ales dicumarinice la hepatici se va face numai la indicaţii stricte şi cu multă prudenţă (v. anticoagulante vol. I).

În plină manifestare hemoragică, terapeutica se inspiră de la mecanismele fiziopatologice prezumate sau precizate a interveni în aceste tulburări ale coagulării. Se administrează după caz perfuzii de sînge total, vitamine C şi K injectabile, Rutosid în injecţii. Heparina şi fibrinogenul sînt indicate în cazurile de coagulare intravasculară şi fibrinoliză.

7.4.5. DISCHINEZIILE BILIARE

Afecţiuni frecvente în special la femei, dischineziile biliare produc numeroase şi variate tulburări clinice. Ele au cauze şi mecanisme diferite de declanşare şi întreţinere, iar diferenţierea lor de alte afecţiuni hepatobiliare sau digestive ridică deseori dificultăţi de diagnostic.

Baze etiologice şi patogenice. Prin dischinezii biliare primitive se înţeleg tulburări de tonus şi/sau de chinetică biliară, latente sau manifeste clinic, la care nu se pot pune în evidenţă obstacole în scurgerea bilei, sau leziuni anatomice parietale. Dischineziile survin deseori pe căi biliare dismorfe, veziculare sau infundibulo-cistice sau pe căi biliare cu leziuni inflamatorii sau dismetabolice (colesteatoze) actuale, sau sechelare (dischinezii biliare secundare sau organo-funcţionale). Dischineziile biliare pot cuprinde izolat sau în asociere diferite segmente biliare: vezicula, joncţiunea infundibulo-cistică şi canalul coledoc.

Dischineziile biliare recunosc cauze locale de tonus sau de chinetică, sau sînt provocate de alte afecţiuni ale organelor abdominale: gastro-duodenale, pancreatice, intestinale sau genitale, care pe cale directă sau reflexă tulbură tonusul sau motilitatea căilor biliare. Boli generale ca discriniile gonadale, paratiroidiene, alergia digestivă, migrenele, distoniile vegetative, se repercută deseori pe musculatura căilor biliare.

Legăturile cu ficatul şi cu secreţia biliară fac deseori parte integrantă din manifestările biliare.

Tonusul şi motilitatea biliară sînt reglate pe cale vegetativă şi pe căi hormonale. Echilibrul vago-simpatic, secretina, colecistokinina şi ceruleina, controlează funcţiile de depozitare, concentrare şi evacuare biliară. Secreţia biliară continuă asigură o presiune coledociană, care împinge bila în veziculă, unde se concentrează, iar stimulii vagali şi hormonali declanşează contracţia veziculei; evacuarea bilei în coledoc face să crească presiunea peste 14—15 cm apă, depăşind tonusul sfincterului Oddi, care se deschide şi bila ajunge în duoden.

Baze clinice. Hipotoniile şi hipokineziile veziculare, descrise de I. Pavel, depistate prin tubaje duodenale şi/sau colecistografie pot fi latente sau manifeste, traduse prin jenă în hipocondrul drept, balonări postprandiale, migrene, greţuri şi tulburări de tranzit intestinal.

Tratamentul se va conduce după cauzele şi factorii declanşanţi, precizaţi prin examen clinic complet şi prin explorările adecvate. Colectistokineticele, ca uleiul de floarea-soarelui sau de măsline, 1—2 linguri dimineaţa pe nemîncate, timp de 3 săptămîni (nu se va mînca o oră după), asociat eventual cu 1—2 mg sulfat de stricnină subcutanat, ouăle fierte moi, untul, smîntîna, ciocolata, stimulează tonusul şi evacuarea veziculară, aducînd redresări parţiale sau totale, temporare sau permanente, ale motilităţii veziculare. Efecte asemănătoare au 5—10 g sulfat de magneziu luate dimineaţa la sculare cu puţină apă sau ceai. Efecte favorabile pot avea şi curele de colagoge (Anghirol, Boldocolin, Carbicol, Colebil) timp de 2—3 săptămîni. Tubajele duodenale cu introducere de 30 g ulei sau 10 g de sulfat de sodiu sau de magneziu în duoden, repetate la 2—3 zile, stimulează de asemenea tonusul şi kinetica veziculară (serii de 3—5 tubaje, cu pauze de 3—4 luni). Corectarea hiposecreţiei gastrice şi a hipotoniei intestinale se repercută favorabil pe motilitatea biliară.

După 1—2 cure colecistokinetice dispar de obicei tulburările dispeptice, inapetenţa şi deseori şi migrenele.

Curele hidro-minerale la Slănic-Moldova, Olăneşti, Călimăneşti, Sîngeorz aduc ameliorări evidente.

Hipertoniile veziculare au evacuări incomplete şi deseori dureroase se datoresc mai ales modificărilor dismorfice sau inflamatorii infundibulo-cistice decît tonusului vezicular propriu-zis. Colecistografia arată o veziculă globuloasă, sferică şi cu evacuare insuficientă. Durerile biliare postprandiale seamănă deseori cu durerile ulceroase.

Atropina, papaverina şi scopolamina, combinate în preparatele Lizadon (1/2—1 comprimat × 3/zi), Scobutil, Bergonal, Foladon (1—3 comprimate/zi) au acţiune antispastică şi hipotonizantă pentru veziculă şi tonusul oddian. Se administrează pe gură sau în supozitoare timp de cîteva săptămîni. Rowacholul, amestec de uleiuri vegetale, 5—6 picături pe zahăr, luate înaintea meselor, scad de asemenea spasmele veziculare şi cistice şi atenuează crizele dureroase postprandiale. În crizele intens dureroase 1—2 fiole de Papaverină injectate i.m. sau doze mai mari de Rowachol (10—15 picături) au efecte antispastice, analgetice şi sedative mai evidente. În aceste vezicule hipertone şi intolerante prescrierea de ape alcaline hipocoleretice ca poţiunea Bourget, 1—2 pahare pe zi, dimineaţa şi la mese duce la diminuarea crizelor biliare.

Dieta nu va cuprinde alimente colecistokinetice ca prăjeli, grăsimi, ouă, maioneze, prăjituri cu ciocolată, tort, cozonac ş.a.

Spasmele coledocului inferior şi ale sfincterului Oddi beneficiază de antispasticele şi hipotonizantele amintite mai sus. Apele alcaline au o acţiune binefăcătoare, fie sub forma soluţiei Bourget, fie în staţiuni cu ape minerale alcaline (Căciulata, Olăneşti, Slănic-Moldova, Covasna, Sîngeorz, Karlovy-Vary ş.a.). În cazul asocierii cu procese inflamatorii coledociene, prescrierea de antibiotice, după rezultatele biliculturii şi antibiogramei, devine necesară. Ca şi pentru celelalte dischinezii biliare, coexistenţa cu alte afecţiuni digestive impune tratarea acestora din urmă.

Hipotonia sfincterului Oddi se observă mai ales la bătrîni, cu pierderi de bilă în intestin între mese, cu tulburări intestinale, uneori diaree. Tonicele şi roborantele generale, aperitivele amare, injecţiile cu sulfat de stricnină, băuturile alcoolizate, clorpromazina, favorizează creşterea tonusului oddian.

În toate dischineziile biliare, pe lîngă tratarea afecţiunilor organelor digestive vecine, se recomandă îndepărtarea alimentelor susceptibile de a produce tulburări alergice digestive (lapte, ouă, maioneze, conserve de carne şi de peşte, alimente fermentate, unele fructe) şi care aduc deseori liniştirea tulburărilor biliare, posibil şi ele alergizate la alimentele respective sau la metaboliţii lor eliminaţi prin bilă.

Tratarea tulburărilor ovariene existente şi în special a hiperfoliculinismului, ca şi a inflamaţiilor genitale, cauze de întreţinere a afecţiunilor biliare, este totdeauna indicată.

Multe dischinezii biliare sînt corelate cu factori şi stări psihice, ca anxietate, hiperemotivitate, stress-uri, stări de epuizare neuro-psihică, fobii. Acestea vor fi căutate cu atenţie şi se vor trata cu tranchilizante, sedative, antidepresive (Napoton, Diazepam, Hidroxizin, Antideprin, ş.a.). Majoritatea dischineziilor pure au o componentă psihosomatică în geneza şi întreţinerea lor.

Tratamentul dischineziilor biliare trebuie să fie deseori complex, prin asocierea unei terapii generale, sedative, cu o terapie locală biliară, dietetică şi medicamentoasă.

În dischineziile biliare cu crize dureroase, datorite malformaţiilor de cistic sau de veziculă şi necalmate timp de 1—2 ani de tratamente bine orientate fiziopatologic, se va recurge în ultimă instanţă la ablaţia veziculei. La femeile tinere se vor trata cu răbdare afecţiunile genitale şi dishormonale, înainte de a se recurge la colecistectomie. În tratarea dischineziilor biliare asociate cu tulburări nevrotice sau obsesive, pe lîngă liniştirea stării de anxietate, este indicată şi îndepărtarea stărilor conflictuale, familiale, profesionale etc., precum și o susținere morală din partea medicului. Relația medic-bolnav în aceste tulburări funcționale, de încredere și cooperare, este de mare importanță.

7.4.6. CANCERELE BILIARE

Cancerul veziculei biliare, relativ rar, apare mai frecvent la femei de peste 60 ani, în marea lor majoritate purtătoare vechi de calculi veziculari. Diagnosticul se pune de obicei tardiv, prin schimbarea durerilor veziculare, apariția tumorii sau a icterului.

În cancerul vezicular incipient descoperit întîmplător cu ocazia colecistectomiei pentru litiază, ablația veziculei reprezintă suprimarea evoluției procesului canceros. Întrucît 2—5% din veziculele litiazice devin canceroase și întrucît cancerul vezicular reprezintă 7—8% din cancerele femeii, în prevenirea acestei boli, colecistectomia veziculelor litiazice la femei de peste 50 ani, aplicată sistematic, constituie o măsură profilactică rațională.

În fazele clinic manifeste, deseori cu invadarea zonelor vecine, cancerul vezicular nu poate fi tratat decît paleativ chirurgical, prin ablația veziculei canceroase, sau în imposibilitatea ablației, prin crearea unei anastomoze bilio-digestive.

Tumorile benigne veziculare sînt foarte rare, adenoame, adeno-mioame, alterări de tip colesterolozic, sau veziculă de porțelan, în care colecistectomia este salutară.

Cancerul coledocului la confluența cu cisticul sau în partea sa terminală, duce la icter progresiv, deseori precedat de prurit sau de episoade angiocolitice. Hepatomegalia, vezicula mare palpabilă (semnul Courvoisier-Terrier), anemia, slăbirea, atrag atenția asupra etiologiei canceroase a icterului. În cazurile dificile de diagnostic patogenic al icterului, laparoscopia arată eventualele metastaze peritoneale sau hepatice. Colangiografia intraoperatorie indică locul și eventual întinderea procesului obstructiv și implicit felul intervenției necesare (anastomoze coledoco-jejunale sau pancreatectomie cefalică).

În *cancerele canalului hepatic* sau ale ramurilor intrahepatice ale canalului hepatic, colangiografia prin puncția transhepatică și scintigrafia cu I^{131} roz-bengal pot preciza localizarea și obstrucția biliară respectivă. Lobectomia sau hepatectomia reglată, cînd sînt posibile, pot rezolva sau ameliora asemenea cazuri.

Ampulomul vaterian, mai frecvent la bărbați, se poate dezvolta prin peretele coledocian inferior, sau mai frecvent din peretele duodenal (adenom de tip canalar sau intestinal). Dureri, icter, diaree, melene manifeste sau oculte, anemia, atrag atenția. Radioscopia cadrului duodenal și endoscopia fibroscopică duodenală arată procesul malign. Derivații biliare paleative, sau duodeno-pancreatectomia cefalică sînt indicate.

7.4.7. COLECISTITELE ACUTE ȘI CRONICE (NELITIAZICE)

Colecistitele acute sînt procese inflamatorii infecțioase, localizate predominant la vezicula biliară și care se suprapun deseori pe o afecțiune cronică a acesteia.

Baze etiologice și patogenice. Procesul acut parietal este produs fie de o infecție descendentă, fie de un reflux duodeno-pancreatic. Colibacilul, enterococul, streptococul, sînt cel mai frecvent găsiţi în bila veziculară la intervenţie. Leziunile pot rămîne la nivelul mucoasei, sau progresează spre seroasă, mergînd pînă la necroza şi perforaţia veziculei. S-au descris şi colecistite acute cu procese inflamatorii aseptice, considerate alergice, care sînt însă foarte rare.

Baze clinice. Colecistita acută nelitiazică tradusă prin dureri în hipocondrul drept, greţuri, vărsături, uneori reacţie peritoneală, aerocolie sau semne de pseudoocluzie intestinală, febră şi frisoane, este deseori greu de diagnosticat, mai ales că 70—80% din colecistitele acute sînt litiazice la persoane de peste 50 de ani. Leucocitoza mult crescută (15—20 000), neutrofilia marcată şi VSH-ul intens accelerat exprimă severitatea toxiinfecţiei biliare. O colecistografie anterioară relativ recentă făcută pentru tulburări biliare şi arătînd lipsa calculilor veziculari întăreşte diagnosticul de colecistită acută nelitiazică, după cum o radiografie făcută „pe gol" în această fază poate arăta existenţa unor calculi radioopaci necunoscuţi şi precizează astfel diagnosticul de colecistită litiazică acută.

Tratamentul chirurgical se impune în caz de reacţie peritoneală, febră, frisoane, leucocitoză marcată şi stare toxică evidentă, după o scurtă pregătire medicală de reanimare hemodinamică. În cazurile mai puţin severe clinic şi biologic, tratamentul chirurgical se aplică în urgenţă amînată de 2—4 zile, în care timp un tratament cu antibiotice şi antispastice va diminua sau chiar opri extensia procesului infecţios pe limfaticele, venulele şi colangiolele respective. În acest interval se indică repaus strict la pat, prişniţe alcoolizate sau pungă de gheaţă pe regiunea hipocondrului drept, antispastice pe gură sau în supozitoare (Lizadon, Scobutil, Papaverină), antiemetice (Emetiral) şi antibiotice cu spectru larg şi cu eliminare biliară (Ampicilină, Tetraciclină, 1,5—2 g pe gură şi 1—2 g injectate i.m., sau Rifampicină 4—6 capsule pe gură şi o fiolă i.m.). Se vor controla zilnic leucocitoza, amilazemia, ureea şi VSH-ul şi intervenţia va avea loc după cîteva zile. În aceste cîteva zile preoperatorii, dieta va cuprinde limonade, supe de zarzavat strecurate, ceai cu lapte, compot, în cantitate de 1,5 l/zi, pentru a asigura o diureză suficientă. Cînd alimentaţia pe gură nu este tolerată (greţuri, vărsături), se vor aplica perfuzii cu glucoză 10%, 1 500 ml/zi.

Dacă după aceste 3—4 zile de tratament medical semnele clinice şi biologice arată o ameliorare evidentă, intervenţia chirurgicală poate fi amînată şi tratamentul cu antibiotice şi antispastic continuat pînă la normalizarea febrei, leucocitozei şi a VSH, respectiv încă 8—10 zile. În această fază de ameliorare clinică progresivă, alimentaţia poate fi îmbogăţită cu griş şi orez cu lapte, iaurt, piure de cartofi şi morcovi, iar după 10 zile se adaugă carne rasol, sau sub formă de perişoare dietetice. Acum se vor putea practica 1—2 tubaje duodenale în vederea recoltării de bilă coledociană şi veziculară şi examinarea lor citologică şi bacteriologică, pentru eventuale bacterii sensibile la alte antibiotice decît cele utilizate anterior.

Se va supraveghea starea hepatică prin dozarea transaminazelor (GOT şi GPT), ştiut fiind că mulţi din aceşti bolnavi veziculari au şi leziuni hepatice satelite; de asemenea funcţia pancreatică, prin determinarea glicemiei şi a amilazuriei. Se vor căuta cauzele infecţiei veziculare (pulmonare, intestinale, genitale) şi se vor trata adecvat; în special dispepsiile intestinale vor fi tratate îndelungat pentru eventuale disbacterii, enterocolite, constipaţie, aclorhidrie ş.a.

Un asemenea tratament corect de 3—4 săptămîni poate rezolva deseori procesul inflamator acut vezicular, fără ablaţia veziculei. Concepţiile noastre terapeutice privind tratamentul colecistitei acute nelitiazice s-au schimbat în bună parte prin potenţialul antibiotic cu spectru larg de acţiune, de care dispunem astăzi. După 6—8 săptămîni se va face o colecistografie cu Razebil sau Pobilan, pentru a aprecia starea veziculei, puterea ei de concentrare şi a decela eventuale dischinezii reziduale, aspecte de colecistoză, diverticuloză, septuri sau alte dismorfii veziculo-cistice şi pentru a preveni eventuale recidive infecţioase. Trecerea colecistitei acute în colecistită cronică este relativ frecventă şi trebuie prevenită prin măsurile de mai sus.

Cure hidrominerale coleretice şi colecistochinetice la Olăneşti, Slănic-Moldova, Covasna, Călimăneşti, sînt utile în faza de liniştire totală, după 3—4 luni luni de la faza acută.

Colecistitele cronice nelitiazice. Sînt mai frecvente la femei şi mai frecvente decît se recunosc la dispensar sau la policlinică, deoarece îmbracă deseori şi mult timp forme clinice fruste, dispeptice sau mascate.

Baze etiologice şi patogenice. Colecistitele cronice apar frecvent pe fondul unor tulburări dischinetice (hipo- sau hipertone), sau a unor dismorfii infundibulo-cistice, iar procesul inflamator cataral este provocat şi întreţinut de descărcări bacteriologice sau ascensiuni bacteriene din duoden, favorizate de tulburările dispeptice gastro-intestinale. Mai rar, procesul inflamator cronic recunoaşte o cauză alergică, chimică sau alimentară. Lambliaza duodeno-veziculară poate şi ea declanşa şi întreţine inflamaţia veziculei. Staza veziculară, frecventă la femeile cu hiperfoliculinism sau gravide, favorizează de asemenea infecţia şi inflamaţia veziculei.

Baze clinice. Jenă sau dureri în hipocondrul drept, cu sau fără legături cu alimentaţia, greţuri, balonări postprandiale, vărsături bilioase, tulburări de colon iritabil, sînt manifestări curente. La tubajele duodenale se găsesc frecvent descuamări epiteliale şi leucocite colorate în galben şi nu rareori biliculturile, mai ales repetate, sînt pozitive. Colecistografia arată tulburări de tonus sau de chinetică, septuri sau alte modificări dismorfice, iar puterea de concentrare a bilei este deseori scăzută.

Tratamentul va ţine seama de suferinţa veziculară ca şi de alte afecţiuni asociate sau satelite, gastrice, duodenale, enterocolitice, pelviperitoneale sau endocrine. Sînt cunoscute reflexele interdigestive cu repercusiune biliară.

Tratamentul medical va urmări să realizeze un drenaj vezicular eficient, alimentar sau medicamentos, ţinînd seama de indicaţiile colecistografiei asupra tulburărilor dischinetice existente. Drenajul matinal cu 1—2 linguri de ulei de floarea-soarelui sau de măsline, luate pe nemîncate, dimineaţa timp de 3 săptămîni, este indicat în special în formele cu hipotonie şi hipochinezie veziculară. Drenajul cu un ou fiert moale dimineaţa asigură acelaşi efect colecistokinetic. Drenajul uleios este deseori util şi în formele hipertone, cu evacuare insuficientă, dar trebuie asociat cu antispastice (1/2 comprimat de Lizadon de trei ori pe zi după mese şi un supozitor de Scobutil seara la culcare). Cînd cura de ulei exacerbează jena din hipocondrul drept, se poate adăuga Rowachol, 5—6 picături pe zahăr, înaintea meselor.

Drenajul medicamentos se face de preferat cu Boldocolin, 2 linguriţe dimineaţa în 1/2 pahar apă caldă, zilnic, 20 zile sau cu sulfat de magneziu, 10 g în apă, dimineața pe nemîncate, 2—3 săptămîni. Curele acestea se vor repeta după 3—4 săptămîni.

În caz de biliculturi pozitive se va asocia tratament antibiotic sau chimioterapic, indicat de antibiogramă, pe gură, eventual în injecții, care va putea influența favorabil și tulburările disbacteriene intestinale (Ampicilină, Streptomicină, Tetraciclină, Rifampicină).

Gastrita și duodenita coexistente se vor trata cu Bolus alba, Alucol, beladonă, magnezie usta ș.a. de luat dimineața pe nemîncate sau înaintea meselor (de ex. Bolus alba și Alucol cîte 2 g și 0,01 extr. beladonă, pentru un pachet, Nr. XV, luate un pachet pe zi în apă), după starea secretorie gastrică și dischinetică respectivă. Se va combate constipația ca și tulburările intestinale cu dietă, laxative și fermenți digestivi, după caz.

Regimul alimentar ocupă un loc important în tratament. Se vor evita ciorbele, sosurile, prăjelile, condimentele iritante (piper, muștar, usturoi, sărăturile), maionezele, conservele de carne, grăsimile, aluaturile cu ouă (cozonac, keck), ouăle fierte tari, excesul de crudități, prăjiturile cu cremă sau ciocolată, care pot provoca contracții violente veziculare, spasme infundibulo-cistice și pot întreține gastro-duodenita sau enterocolita, favorizînd dischinezia și infecția veziculară.

Majoritatea colecistitelor cronice nelitiazice au tulburări infundibulo-cistice, la nivelul așa-zisului sifon vezicular, fie prin malformații locale, fie prin procese inflamatorii la nivelul cisticului și a valvulelor Heister respective, care devin dureroase la peristaltismul evacuării veziculare și uneori ajung stenozante.

Diminuarea colerezii, care reduce tranzitul coledocovezicular și umplerea veziculei prin administrarea de substanțe alcaline de tipul prafurilor Bourget sau de alte ape minerale alcaline, dă rezultate bune în multe cazuri. Se prescrie citrat de sodiu 2 g, sulfat de sodiu 4 g și bicarbonat de sodiu 8 g pentru un pachet, care se dizolvă la 1 litru apă și din care se iau 1—2 pahare pe zi, un pahar cald dimineața pe nemîncate și al doilea ca apă de masă la prînz, timp de trei săptămîni. În stările hipotone biliare, infuziile coleretice după mese, ca infuzia de boldo, anghinare, sunătoare, favorizează eliminarea biliară.

În colecistitele cronice nelitiazice, în care crizele dureroase persistă cu tot tratamentul rațional aplicat îndelungat, crize datorite unor cuduri pericolecistice sau unor dismorfii sau inflamații cronice nerezolvabile medical, ablația veziculei devine necesară.

7.4.8. COLESTEATOZA VEZICULARĂ

Colesteatoza veziculară, colesteroloza sau vezicula fragă este forma frecventă a lipoidozei peretelui vezicular, cu depuneri de colesterol în celulele epiteliale ale mucoasei, pînă la aspecte pseudoxantomatoase și proeminări de tip polipoid. Aspectul macroscopic este al akenelor galbene de fragă. Patogenia ar consta în existența unei bile încărcate în colesterol, asociată la o stază veziculară și la tulburări în circulația limfatică a peretelui vezicular. Depunerile constau dintr-un amestec de esteri colesterolici în celulele epiteliale și de-a lungul vaselor limfatice. Din veziculele rezecate circa 12% au aspecte colesteatozice, femeile fiind în proporție de 4:1 față de bărbați.

Simptomele bolii nu diferă de cele ale colecistitei sau litiazei veziculare și constau în tulburări dispeptice gastrice, intoleranță la grăsimi, jenă sau dureri colicative în hipocondrul drept cu iradierile caracteristice durerii biliare. Diagnosticul radiografic este uneori posibil prin aspectul pătat, conturul șters și o evacuare întîrziată după prînzul colecistokinetic. Uneori se văd aspecte de papiloame sau adenoame veziculare. Evoluția poate rămîne mult timp latentă, dar deseori merge spre complicații infecțioase, pancreatice acute sau cronice și formare de calculi.

Tratamentul medical poate mult timp ușura suferința biliară printr-o medicație coleretică, antispastică și mai ales printr-o medicație de modificare biliară, de ex. prin Fiobilin, care să crească compoziția bilei în săruri biliare (3 comprimate pe zi, după mese). În caz de persistență a simptomatologiei dureroase, sau de apariție a unor complicații se impune colecistectomia.

7.4.9. LITIAZA BILIARĂ

Boala frecventă în special la femei și în populația urbană, cu formare de calculi în căile biliare, litiaza biliară pune probleme dificile de terapeutică și mai ales de prevenire. 35% din populația de peste 60 ani din SUA și din Europa au calculi în vezicula biliară, iar tratamentele medicale și chirurgicale îmbracă aspecte sociale și economice importante. Femeile plătesc un tribut de trei ori mai greu decît bărbații.

În Europa și America de Nord marea majoritate a calculilor (pînă la 90%) sînt colesterolici și mai rar micști, cu depuneri stratificate de bilirubinat de calciu. În Extremul Orient predomină calculii pigmentari.

Baze etiologice și patogenice. Formarea calculilor biliari este condiționată de doi factori etiopatogenici principali:

— secreția hepatică de bilă cu exces de colesterol, suprasaturată în mod absolut sau relativ în colesterol și/sau cu scăderea sărurilor biliare și a fosfolipidelor (lecitine în special), condiții, care mai ales cînd sînt reunite, favorizează cristalizarea colesterolului și formarea de calculi;

— anomalii în căile biliare, în special în veziculă, ca staza veziculară și/sau inflamația căilor biliare, care favorizează cristalizarea și conglomerarea cristalelor de colesterol sub formă de calculi.

Excesul de colesterol biliar se datorește fie unei sinteze crescute, fie transformării insuficiente a colesterolului în acizi biliari, ambele datorite unor anomalii enzimatice în ficat. Sărurile biliare și lecitina fac în bilă micelii hidrosolubile cu colesterolul, împiedicînd cristalizarea. Deficitul de săruri biliare în bilă ține de scăderea „pool-ului" de acizi biliari în ficat, prin scăderea reabsorbției lor din intestin ca și prin deficitul enzimei alfa-7-hidroxilaza, care convertește colesterolul în acizi biliari. Dezechilibrul colesterol/acizi biliari face bila litogenă.

Staza veziculară favorizează cristalizarea colesterolului și mai ales formarea calculilor și creșterea lor. Inflamația căilor biliare ajută la conglomerarea cristalelor și la formarea calculilor prin secreția de mucină, prezența de bacterii și de detritusuri celulare, care acționează ca nuclee de conglomerare. Posibil ca și alte procese fizice să se adauge la formarea calculilor (fig. 7.3.)

Obezitatea, sedentarismul, sexul feminin, sarcina și parazitozele biliare, hipercolesterolemia și hiperglicemia sînt factori favorizanți ai litiazei biliare.

Frecvența litiazei biliare în unele familii ridică ipoteza unui factor constituțional (genetic) privind metabolismul lipidelor și al colesterolului. Asupra influenţei felului de viaţă şi al alimentaţiei în formarea calculilor biliari se pot invoca datele raportate de autorii japonezi, care au observat odată cu trecerea populaţiei rurale la viaţa urbană şi o trecere de la litiaza pigmentară la litiaza colesterolică. De asemenea, este de reţinut dublarea frecvenţei crizelor biliare la femeile care uzează de anticoncepţionale hormonale, care cresc lipidele în sînge.

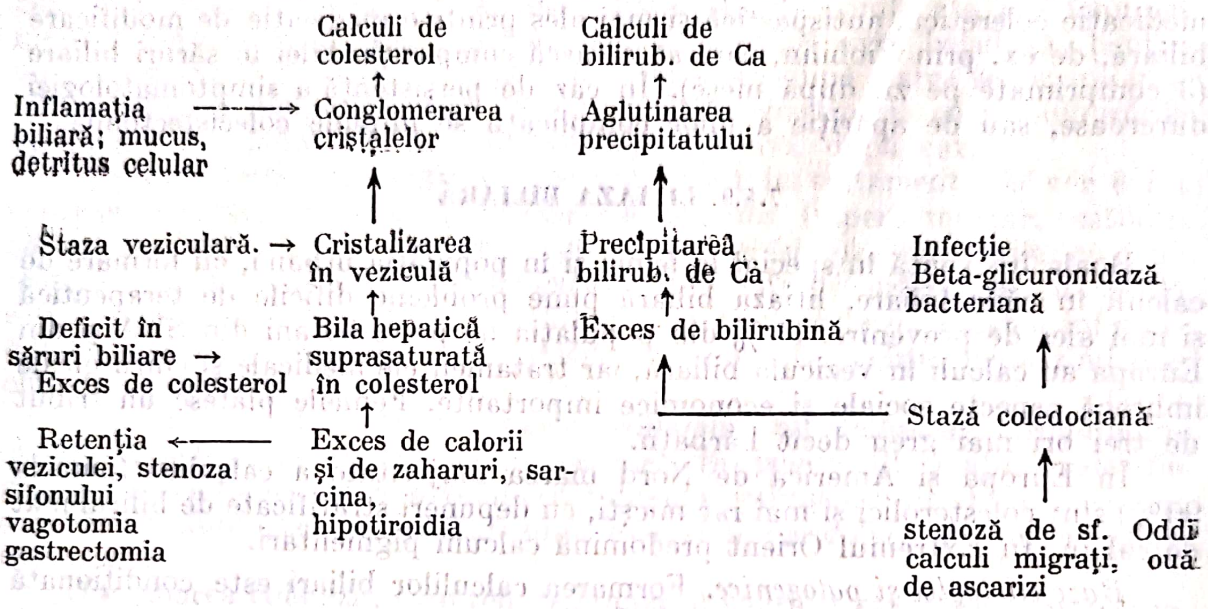

Calculi de colesterol
Calculi de bilirub. de Ca
Inflamaţia biliară; mucus, detritus celular
Conglomerarea cristalelor
Aglutinarea precipitatului
Staza veziculară
Cristalizarea în veziculă
Precipitarea bilirub. de Ca
Infecţie Beta-glicuronidază bacteriană
Deficit în săruri biliare
Exces de colesterol
Bila hepatică suprasaturată în colesterol
Exces de bilirubină
Stază coledociană
Retenţia veziculei, stenoza sifonului vagotomia gastrectomia
Exces de calorii şi de zaharuri, sarcina, hipotiroidia
stenoză de sf. Oddi calculi migraţi, ouă de ascarizi

Fig. 7.3. — Patogenia celor două litiaze (după Bezançon)

Litiaza veziculară poate fi *latentă*, mai frecvent sub *forme dispeptice* şi deseori sub *forme dureroase*, cu colici veziculare declanşate în special de alimente colecistokinetice (ouă, maioneze, grăsimi prăjite, prăjituri sau tort cu şocolată ş.a.). Colicele au sediul în hipocondrul drept şi frecvent durerea iradiază spre epigastru sau spre spate sub omoplatul drept. Sînt însoţite de vărsături alimentare sau bilioase. Deseori urinile devin hipercrome în zilele următoare colicei.

Complicaţiile litiazei veziculare sînt la nivelul veziculei (infecţia, inclavarea calculului în gîtul veziculei cu hidrops vezicular, piocolecist, gangrena peretelui cu perforaţie), migrarea calculului în coledoc cu sau fără icter obstructiv şi nu rareori reacţii pancreatice uneori acute şi grave.

Tratamentul. 1) În *litiaza veziculară latentă*, asimptomatică sau frustă cu tulburări dispeptice necaracteristice şi decelată colecistografic, tratamentul chirurgical este măsura radicală, care evită complicaţiile ulterioare ale litiazei. Intervenţia este deseori refuzată de bolnav, cel puţin pentru o perioadă de timp, în care tratamentul medical va urmări:

— prevenirea apariţiei crizelor dureroase printr-o dietă slab colecistokinetică, respectiv fără grăsimi, mezeluri, smîntînă, vînat, prăjeli, creier, icre, prăjituri cu ciocolată şi unt, maioneze;

— prevenirea infectării căilor biliare prin ascensiunea florei intestinale, cu ajutorul tratării dietetice şi medicamentoase a eventualelor tulburări intestinale disbacteriene, stazice, enterocolitice. Fermenţi digestivi (Triferment, Festal, Nutrizym, Mexase ş.a.), sulfamide nerezorbabile (Ftalilsulfatiazol), substanţe antiparazitare (Saprosan ş.a.), antimicotice (Stamicin) vor fi administrate în raport cu tulburările existente, sau cu analiza coprologică efectuată;

— creşterea sărurilor biliare din bilă prin administrarea de preparate făinoase cu tărîţă (conţine acid desoxicolic) şi de preparate cu săruri biliare (Fiobilin, 2—3 comprimate/zi).

În ultimii ani s-au făcut încercări de micşorare şi de dizolvare a calculilor colesterolici, prin administrarea de acid cheno-desoxicolic 15 mg/kg/zi, timp de 6 luni (pînă la 2 ani), care ar scădea sinteza colesterolului hepatic şi ar creşte rezerva de săruri biliare. Devenind component principal al sărurilor biliare, acidul ar reechilibra compoziţia bilei şi ar favoriza dizolvarea calculilor. Experienţa de pînă astăzi arată o eficienţă inegală după 6 luni de administrare, de la 10—50% din cazurile tratate şi asocierea de beta-sitosterol, 3 g/zi ar potenţa acţiunea dizolvantă a ac. cheno-desoxicolic. Apar astfel perspective favorabile pentru prevenirea şi dizolvarea calculilor biliari colesterolici. După încetarea tratamentului, activitatea litogenă se poate reinstala.

2) În *litiaza veziculară manifestă* cu crize biliare dureroase tratamentul este medical şi chirurgical.

Tratamentul medical va fi patogenic şi simptomatic şi va urmări:

— calmarea colicei şi a durerilor veziculare prin antispastice, preparate cu atropină, beladonă, sau papaverină (Lizadon simplu sau forte, Scobutil, comprimate şi/sau supozitoare, injecţii de Papaverină clorh., 1—2 fiole i.m., Scobutil compus în injecţii sau supozitoare); Baralgin comprimate şi supozitoare. Preparatul Rowachol, amestec de uleiuri eterice (5—10 picături pe zahăr, de 2—4 ori pe zi, înaintea meselor) aduce de asemenea o calmare evidentă a durerilor prin acţiunea sa antispastică. În crizele foarte dureroase şi subintrante şi la care preparatele de mai sus au rămas fără efect suficient, se pot folosi şi preparate ca Mialgin sau preparate opiacee ca Morfină cu atropină sau scopolamină (Hidromorfon-Atropină), s.c. sau i.m. Aceste preparate nu se aplică la copii şi cu multă reţinere la tineri şi adulţi, pentru a evita toxicomania. Ele sînt contraindicate în colicele cu reacţii peritoneale sau în formele de abdomen acut.

În *formele febrile* şi cu leucocitoză crescută sînt necesare antibioticele (Ampicilina sau Tetraciclina 2—3 g/zi, pe gură sau în injecţii).

Regimul alimentar va fi predominant glucidic, cu supe de zarzavat strecurate, citronade, ceaiuri, în primele zile de dureri şi de intoleranţă gastrică. Prişniţe alcoolizate pe regiunea ficatului la temperatura camerei sau calde, cînd nu există febră, ameliorează durerile. În caz de greţuri sau vărsături se prescrie Emetiral în supozitoare sau Torecan în injecţii. Alimentaţia se va îmbogăţi treptat pe măsura ameliorării tulburărilor biliare şi digestive.

Tratamentul chirurgical. În litiaza manifestă, colecistectomia este singurul mijloc de a scurta faza dureroasă şi de a evita complicaţiile (piocolecist, perforaţie, peritonită, septicemie, icter). El poate fi aplicat în urgenţă sau cu amînare de cîteva zile, pînă la calmarea proceselor infecţioase, sau cînd starea bolnavului, eventual alte afecţiuni existente, reprezintă un mare risc pentru intervenţia imediată. În cursul intervenţiei se va controla obligatoriu permeabilitatea coledocului, pentru a descoperi şi îndepărta eventualii calculi coledocieni.

În complicaţiile acute ale litiazei biliare supravegherea medico-chirurgicală, permanentă asupra tacticii terapeutice de aplicat este totdeauna indicată.

Actul chirurgical ca atare rămîne la aprecierea chirurgului, după condițiile locale găsite la explorarea regiunii afectate. Tulburările postoperatorii tardive rămîn în îngrijirea medicului internist.

În faza de acalmie a colicelor biliare, neoperate, în zilele următoare cedării durerii și a acuzelor digestive, tratamentul va consta din păstrarea încă cîteva zile a repausului la pat, continuarea cu preparate antispastice în doze scăzute, reluarea treptată a unei alimentaţii mai substanțiale, cu introducerea de piureuri de legume, brînză de vaci, carne slabă rasol sau perișoare dietetice, griș și orez cu lapte, compoturi, pîine uscată sau prăjită. Se interzic mult timp mîncărurile grase, sosurile, ouăle, smîntîna, prăjiturile cu mult unt și ciocolată, maionezele, cunoscute ca alimente colecistokinetice. În această fază se recomandă luarea de ape alcaline la mese, sau a soluției Bourget.

Repausul în casă este necesar cît timp se menține subicterul, jena din hipocondrul drept, astenia și inapetența. O colică scurtă de 1—3 ore noaptea poate dispărea total spre dimineață și deseori bolnavii își pot continua ocupațiile. Mai frecvent o criză biliară durează 5—10 zile, iar formele cu recidive frecvente sau subfebrile necesită internarea în spital.

În faza de acalmie a crizelor biliare se pune problema intervenției chirurgicale. Amînările trebuie acceptate numai pe răspunderea bolnavului, întrucît repetarea crizelor și complicațiile grave pot surveni oricînd.

Litiaza coledociană rezultă mai frecvent din migrarea calculilor veziculari în coledoc și mai rar este primitivă ca în stenoze de Oddi, coledocite, parazitoze biliare, care creează stază și factori de precipitare litogenă în coledoc.

Litiaza coledocului se întîlnește mai des la oameni vîrstnici și poate îmbrăca o formă frustă sau o formă cu crize dureroase, deseori febrile și icterice. Diagnosticul clinic este sugerat de antecedentele biliare, de colicele cu scaune decolorate, de testele de colestază și este confirmat de colangiografie.

Tratamentul este chirurgical întrucît calculii nu pot trece zona sfincterului Oddi în intestin în mod spontan, iar inflamația, infecția și supurația biliară extra- și intrahepatică sînt complicații frecvente și grave.

Tratamentul medical este indicat în colica izolată sau subintrantă, în care se aplică aceleași măsuri ca în colica veziculară, timp de cîteva zile pînă la intervenția chirurgicală. Leucocitoza, VSH, probele de colestază și de inflamație hepatică, glicemia și enzimele pancreatice în ser, exprimă evoluția și gravitatea bolii. Tratamentul medical poate fi aplicat un interval mai lung, cînd intervin boli asociate grave, care împiedică actul operator. Repausul la pat, dieta de repaus biliar, antispastice, la nevoie antibiotice, clisme mici evacuatoare, ajută la calmarea durerilor și a tulburărilor în faza postcolică.

Ablația veziculei biliare, deschiderea coledocului și extracția calculului (lor) intracoledocieni și explorarea colangiografică intraoperatorie sînt necesare. Drenarea coledocului, precizarea unei eventuale infecții existente și aprecierea tonusului sfincterului Oddi sînt utile tratamentului sechelelor postoperatorii, coledocitelor restante și pentru restabilirea cursului bilei prin coledoc.

Prevenirea litiazei biliare. Frecvența mare a litiazei biliare și problemele dificile medicale, sociale și economice pe care le ridică dau o importanță deosebită prevenirii acestei boli. În SUA se estimează la 18 milioane numărul persoanelor cu litiază biliară, cu apariția anuală de circa 800 000 noi cazuri și de cheltuieli de circa un miliard de dolari anual din partea bolnavilor și a instituțiilor sanitare.

Obezitatea, diabetul zaharat, hipotiroidismul, hipercolesterolemia, alimentația bogată în grăsimi, zaharuri și hipercalorică, sînt factori de risc pentru apariția litiazei biliare. La persoane, care au doi sau mai mulți factori de risc litiazic, se impune luarea de măsuri, care să reducă sau să normalizeze anomaliile metabolice generale, local-hepatice, sau dischinetice veziculare, prin măsuri igienice, dietetice și/sau medicamentoase.

Se vor aplica astfel, după situație: o dietă hipocalorică și hipolipidică în caz de obezitate; hormoni tiroidieni în hipotiroidism (Tiroton, 1—2 comprimate pe zi, Tiroidă drajeuri de 0,075 sau 0,125 g 1—2 pe zi, timp de 4—6 săptămîni); dietă hipolipidică și hipoglucidică în diabetul zaharat; alimentație coleretică și colecistokinetică în hipotoniile veziculare; administrarea de săruri biliare (Fiobilin, 2—3 comprimate/zi, după mese, timp de 15—20 zile pe lună); corectarea tulburărilor intestinale și în special a enterocolitelor cu pierderi de săruri biliare, prin dietă și medicație adecvată. Tratarea lambliazei duodenale și biliare, exerciții fizice și gimnastică medicală servesc la reechilibrarea defectelor metabolice generale și hepatice.

În microlitiazele veziculare cu calculi colesterolici, administrarea de acid, chenodesoxicolic, 1—1,2 g/zi, 4—6 luni, modifică dezechilibrul biliar și caracterele litogene ale bilei și favorizează dizolvarea micilor calculi colesterolici în formație. În prezent substanța este încă la un preț prohibitiv pentru majoritatea bolnavilor.

7.4.10. CANCERUL HEPATIC

Cancerul hepatic primitiv apare cu o frecvență geografică variabilă. Incidența sa este mai mare în unele țări africane (Mozambic, Nigeria, Uganda) și în unele țări din Orientul asiatic.

Baze etiologice și patogenice. Cancerul hepatic a fost observat mai frecvent în cirozele postnecrotice, cu regenerări macronodulare, în hepatitele cronice cu persistența antigenului Australia și în anumite populații din Asia și Africa, consumatoare de alimente populate de o ciupercă, a cărei toxine, aflatoxine, ar avea calități cancerigene. Probabil că în favorizarea cancerogenezei la nivelul ficatului intervin factori multipli, geografici, alimentari, etnici, genetici ș.a. Regenerările hepatice multiple ar favoriza procesele mutagene și oncogenetice, spontane și iatrogene.

Baze clinice. Diagnosticul se face clinic prin ficatul mare, dur, neregulat, cu creștere rapidă, slăbire, dureri în abdomenul superior; serologic, prin decelarea alfa-1-fetoproteinei, prin tehnici de imunoprecipitare și mai ales prin scintigrafie și ecografie hepatică. În cazuri de diagnostic dificil, laparoscopia și biopuncția hepatică sub laparoscop precizează diagnosticul. Evoluția este relativ rapidă, supraviețuirea fiind de 3—18 luni, în medie 6 luni de la punerea diagnosticului. Metastaze frecvente apar în plămîni, oase, creier, ganglioni.

Tratamentul medical nu aduce rezultate favorabile. S-au obținut unele prelungiri ale vieții prin administrarea de variate substanțe oncolitice, aplicate în special pe calea arterei hepatice (prin cateterism adecvat), ca Methotrexat, 5-Fluorouracil, Endoxan, aplicate izolat sau în asociație cu cobaltoterapie. Aplicarea acestor substanțe oncolitice poate fi încercată și pe calea venei ombilicale, permeabilizată prin tehnicile cunoscute. Medicamente sedative, somnifere și analgetice sînt necesare în formele dureroase.

Creșterea rezistenței organismului față de invaziunea procesului canceros se încearcă cu Levamisol (Decaris 150 mg la 3—4 zile interval per os, după mese, timp de 6—8 săptămîni), cu doze mari de vitamină A (3—4 capsule de 50 000 unități pe zi) și eventual cu preparate cortizonice (Prednison 20—30 mg pe zi, cu efecte catabolice asupra metabolismului celular și cu ameliorarea stării digestive). Se vor urmări contraindicațiile și eventualele incidente cunoscute.

Tratamentul chirurgical are ceva mai multe ameliorări la activul său. Dezarterializarea ficatului prin ligatura arterei hepatice (tumorile sînt irigate predominant de sînge arterial) și hepatectomiile selective, segmentare sau lobare în cazurile cu tumori localizate, au dus în unele cazuri la supraviețuiri mai lungi.

Transplantul hepatic ortotopic sau heterotopic, încercat în special de Starzl și R. Williams, se lovește încă de dificultăți tehnice și de procesul de respingere a grefei. Se cunosc cîteva cazuri reușite și se pot prevedea ameliorări tehnice în viitor.

Cancerul hepatic secundar rezultă din metastazarea în ficat a unor cancere primare gastrice, colice, pancreatice, mamare, testiculare și mai rar cu alte localizări. Circa 1/3 din aceste cancere produc metastaze hepatice. După ganglioni, ficatul este sediul celor mai multe metastaze tumorale.

Diagnosticul se face clinic pe existența hepatomegaliei, dure și neregulate, fără splenomegalie și a semnelor localizării cancerului primar, cînd acesta poate fi decelat. Biochimic, creșterea fosfatazelor alcaline, a leucinamidopeptidazei și a bilirubinei, semne de colestază, sînt utile precizării diagnosticului. Scintigrafia și ecografia hepatică și la nevoie laparoscopia arată prezența metastazelor.

Tratamentul medical cu substanțe oncolitice, ca la cancerul primitiv și rezecțiile selective hepatice, cînd sînt posibile, dau unele prelungiri a supraviețuirii, dar evoluția ambelor procese primar și metastatic, fac prognosticul foarte grav și supraviețuirile nu trec de 6 luni. Aici, tratamentul simptomatic, cu o medicație analgetică, antianemică și roborantă, fac evoluția bolii mai suportabilă.

7.4.11. DEFECTE METABOLICE HEPATICE EREDITARE

Deși rare, afecțiunile respective se datoresc fie depozitării de metaboliți netoxici în ficat, dar care îi scad rezistența față de alte agresiuni, fie depozitării de metaboliți toxici, provocatori de necroze, fibroze și ciroze hepatice.

Baze etiopatogenice. Aceste boli se întîlnesc mai ales la copii și la adolescenți. Ele recunosc un defect de programare genetică, sînt deci boli ereditare, în care există sinteze defectuoase în formarea unor enzime, respectiv lipsa totală sau parțială a unor enzime, necesare metabolismelor hepatice; degradările metabolice sînt astfel blocate la anumite niveluri, de unde acumularea unor metaboliți intermediari și depozitarea lor în ficat. Unii metaboliți astfel acumulați și depozitați în ficat, pot trece ca atare și în circulație, depozitîndu-se și în alte organe.

Recunoașterea factorilor genetici cu rol etiologic în aceste boli permite evitarea lor la descendenți, și în parte, evitarea formelor grave de boală. Este probabil că tulburări mici de biosinteze enzimatice să existe mai frecvent, compatibile cu structuri şi funcţii hepatice sensibil normale, cel puţin în condiţii de viaţă igienică nutriţională şi care nu se agravează în cursul vieţii.

Baze clinice. Manifestările clinice îmbracă forma a variate sindroame de depozitare în ficat şi alte organe a unor metaboliţi toxici sau netoxici (fier, cupru, grăsimi, glicogen) numite policorii sau tezaurismoze. Aceşti metaboliţi se depun în celulele hepatice sau în celulele reticulo-endoteliale, fără a provoca reacţii sau leziuni tisulare grave (dacă nu au calităţi toxice), sau provoacă necroze hepatocelulare, hepatite active şi uneori ciroze, dacă sînt metaboliţi toxici.

Dintre hepatozele disenzimatice şi dismetabolice se pot cita boala depozitelor de glicogen (tip I, III, VI, VIII) cu deficite în diferite enzime, traduse clinic prin hepatomegalie şi modificări biochimice privind glicemia, lipidemia, uricemia, acidoza, întîlnite mai frecvent la copii. Se cunosc apoi hiperglicoproteinemiile ereditare de tip I şi V, prin defecte de lipoproteinlipaze, cu manifestări pancreatice şi xantoame caracteristice. Boala Gaucher, cu anomalii de glicocerebrozidaze, cu manifestări predominant splenice şi osoase, observate la copii, dar şi la adulţi. *Boala-Niemann-Pick*, întîlnită la copii, avînd deficit de sfingomielinaze şi cu diferite manifestări hepatice, digestive şi neuro-viscerale ca şi unele *mucopolizaharidoze*, cu anomalii de lipaze acide, cu manifestări scheletice şi ale sistemului nervos central.

Evoluţia clinică este variată. Unele sînt suportate mult timp întrucît nu produc leziuni hepatice severe, ci modificări moderate de insuficienţă hepatică. Altele produc leziuni progresive mergînd pînă la ciroze. Cele mai multe evoluează cu hepato- şi splenomegalie, aşa cum sînt boala glicogenică tip IV la copii, galactozemia, tirozinemia ereditară, boala Wilson (ciroza hepato-lenticulară), hemocromatoza idiopatică, fibroza hepatică chistică. Deseori aceste boli produc *sindroame colestatice*, unele din ele cu evoluţie recurentă.

Diagnosticul acestor disenzimatoze ereditare este dificil de precizat, în afara unor laboratoare specializate, iar în mare parte ele se recunosc prin prezenţa lor frecventă la copii, eventual la mai mulţi membri ai familiei şi prin modificările hepato-splenice. Biopuncţia hepatică ajută la precizarea diagnosticului.

Tratamentul acestor hepatoze ereditare este practic nul sau cu eficienţă redusă. Se folosesc substanţe chelatoare de fier (Desferal, o fiolă zilnic sau la 2 zile, timp de mai multe săptămîni) în hemocromatoze, cure cu D-penicilamină (Cuprenil, 4—6 comprimate/zi) în boala Wilson şi dietele corectoare respective.

Cercetările actuale sînt orientate spre sinteza enzimelor deficitare şi aplicarea lor substitutivă. Există şi perspective de reechilibrare genetică. Hemocromatoza şi sideroza hepatică merită o prezentare mai amplă.

7.4.12. HEMOCROMATOZA ŞI SIDEROZELE HEPATICE

Ficatul reprezintă un depozit de fier, alimentat de hrana ingerată, iar absorbţia intestinală este reglată de cantitatea de fier existentă în ficat. Controlul absorbţiei se face la nivelul mucoasei intestinale. Eliminările zilnice sînt de circa 1 mg pe zi, prin decapările mucoasei intestinale sau menstruaţie. Stocul hepatic este de 3—4 g.

Bolile provocate de depunerile excesive de fier în ficat, numite *hemocromatoze idiopatice*, prin deficite enzimatice constituţionale, sînt relativ rare. Mai frecvente sînt *hemocromatozele cîştigate* prin supraîncărcări ferice de origine alimentară, ca la unele populaţii africane, prin distrugeri mari de hematii, ca în unele anemii hemolitice, sau prin perfuzii de sînge, repetate, în diferite boli anemiante.

În hemocromatozele idiopatice cu mici depuneri de fier în ficat ca in cirozele alcoolice, există probabil un defect la nivelul absorbţiei intestinale, iar în siderozele mari la cirotici se adaugă şi defecte metabolice constituţionale. Testul DTPA este anormal la aceşti cirotici. Depuneri mari de fier hepatic se observă şi în anemiile sideroacrestice, în talasemii şi în alte anemii hemolitice cronice. Alături de ficat, pancreasul şi miocardul suferă de asemenea prin depunerile locale ferice. Siderozele posttransfuzionale prin repetate perfuzii de sînge, sînt astăzi relativ frecvente, deşi nu ating totuşi grade mari de sideroză tisulară.

Tratamentul constă în administrarea de chelatori ferici ca desferioxamină metasulfonat (Desferal), amintit mai sus, sau de DTPA, care măresc eliminările ferice urinare şi scad depozitele hepatice, asociate cu sîngerări de 500 ml săptămînal, timp de mai multe luni. Ele scad sideremia, iar biopsiile hepatice arată regresiunea procesului cirotic. La bolnavii trataţi cu sîngerări 5 ani de supravieţuire se observă în 80—90 %, faţă de 25 % la cei netrataţi.

Tratamentul hemocromatozelor idiopatice rămîne nerezolvat, pînă se va găsi o modalitate de a normaliza controlul intestinal al absorbţiei fierului.

Porfiria hepatică este datorită unor defecte enzimatice privind metabolismul hemului cu supraproducţia în ficat de precursori ai hemului. Reglarea lor este asigurată de activitatea sintetazei acidului delta-aminolevulinic, enzimă activată la rîndul ei de pigmentul microsomal, citocromul P—450.

Boala îmbracă două forme clinice:

1) *Porfiria cutanată tarda*, deseori, în legătură cu consumul excesiv de băuturi alcoolice, în ultimul timp şi cu utilizarea orală a contraceptivelor. Eliminarea porfirinelor se face prin urini sau prin intestin (uro- şi coproporfirina). Leziunile sînt hepatice şi cutanate. Sideroza hepatică este moderată, iar patogeneza ar consta în blocajul sintezei în ficat a hemoproteinei. Sîngerările săptămînale, timp de mai multe luni ameliorează leziunile cutanate şi scad excreţia de porfirine. Ameliorări asemănătoare au fost obţinute cu vitamină E, o capsulă de 100 mg/zi. Posibilităţi de a activa activitatea sintetazei acidului delta-aminolevulinic, deşi citocromul P—450 este mult crescut (probabil compensator), nu sînt cunoscute. Administrarea de chelatori ferici intestinali trebuie încercată.

2) *Porfiria variegata* sau porfiria genetică sud-africană, recunoaşte aceeaşi supraproducţie de percursori hepatici ai hemului şi este cauzată probabil de factori genetici, care blochează biosinteza hemului sub forma de precursori toxici.

Biopsiile hepatice arată infiltraţie grasă, sideroză şi procese inflamatorii reactive. S-a notat deseori o lipsă marcată de acid ascorbic, astfel că administrarea acestei vitamine apare raţională. S-a emis ipoteza unei deficienţe pancreatice, întrucît calcificările acestei glande sînt găsite relativ frecvent în porfiriile hepatice. Suprimarea băuturilor alcoolice este necesară. Se va evita totodată expunerea pielii la lumină şi la soare.

7.4.13. PATOLOGIA HEPATICĂ PRIVIND METABOLISMUL BILIRUBINEI

7.4.13.1. ERORI EREDITARE ALE METABOLISMULUI BILIRUBINEI

Cele mai vechi şi bine cunoscute stări icterice ereditare, deseori cu caracter familial, se datoresc unor defecte hepato-celulare, datorită cărora bilirubina sanguină nu mai este modificată şi excretată normal prin căile biliare.

Icterele congenitale prin deficit de glicuronil-transferază, descrise de Crigler şi Najjar în 1952, apar după naştere şi rămîn persistente. Concentraţia de bilirubină neconjugată în sînge creşte şi produce leziuni de tipul icterului nuclear în creier, ducînd la moarte încă din copilărie. Bilirubinemia indirectă depăşeşte de obicei 20 mg%. O formă tolerabilă a acestei anomalii asigură totuşi o oarecare posibilitate de conjugare a bilirubinei, astfel că dezvoltarea copilului este aparent normală, realizînd *hipercolemia familială* de tip Gilbert. Tulburarea pare dominant autosomală şi uneori ambii părinţi au defectul genetic respectiv (homozigoţi).

Frecvenţa bolii Gilbert ar atinge 5% din tineri şi se traduce printr-un grad moderat de subicter cu bilirubinemie obişnuit sub 3 mg%, cu fluctuaţii. Bolnavii acuză deseori fatigabilitate şi o stare de disconfort abdominal. Biopsiile hepatice arată o acumulare crescută de pigment lipofuscinic în zonele centrolobulare, dar fără alte alterări. Fosfataza alcalină şi TGP sînt normale. Uneori se găseşte o scurtare a vieţii hematiilor. Dozările de UDP-glicuronid-transferază din eşantioanele bioptice indică valori scăzute la circa 20% din normal. S-au observat şi hiperbilirubinemii de tip Gilbert, după o hepatită epidemică tip B. Nu există încă un tratament curativ al bolii.

Icterele congenitale cu hiperbilirubinemie conjugată, tip Dubin-Johnson, ţin de o ereditate autosomală recesivă, sînt mai frecvente la anumite grupări etnice şi în majoritatea lor asimptomatice; uneori se găseşte o moderată hepato-splenomegalie. Subicterul apare cu ocazia eforturilor fizice, a bolilor intercurente, după anumite medicamente şi în special după contraceptive hormonale şi în sarcină. Testele funcţionale hepatice sînt normale, cu excepţia testului la bromsulfaleină şi a fosfatazei alcaline, iar bilirubina directă apare uşor crescută. Colecistografia după administrarea substanţelor de opacifiere a veziculei este negativă. La laparoscopie ficatul are un aspect negricios.

Patogeneza nu este bine cunoscută, dar se pare că bilirubina odată conjugată nu poate fi eliminată din celula hepatică din cauza deficitului de anioni organici necesari eliminării. Prognosticul bolii este bun.

Tratarea anomaliei pigmentare nu apare necesară. S-a încercat aplicarea unui tratament cu barbiturice, care stimulează activităţile microsomale, dar eficienţa lor nu este concludentă.

Sindromul Rotor, asemănător cu sindromul Dubin-Johnson, se întîlneşte rar, este benign, evoluează cu teste funcţionale hepatice normale şi fără pigmentaţia ficatului. Creşterea bilirubinei conjugate apare cu ocazia infecţiilor intercurente și clinic se manifestă prin fatigabilitate și vagă jenă abdominală. Colecistografia vizualizează vezicula biliară. Se găsește o eliminare întîrziată a bromsulfaleinei. Biopsiile hepatice sînt normale la microscopul fotonic.

7.4.13.2. ICTERELE COLESTATICE

În unele hepatite cronice și ciroze se observă relativ frecvent ictere de tip colestatic, deseori sub formă de ictere recidivante. În cirozele biliare primitive, icterul este aproape permanent și constituie o caracteristică a bolii. Unele hepatite virale acute îmbracă, de asemenea, forme colestatice prelungite, cu evoluție mai severă și uneori cu trecere în hepatite cronice. Aceste stări icterice supraadăugate bolii hepatice preexistente au patogenii variate. Deseori este vorba de agravări ale leziunilor parenchimatoase hepatice și icterul durează cîteva luni, cu caractere clinice și biochimice de tip colestatic și cu dificultăți de diagnostic față de icterele obstructive extrahepatice; ca și acestea, ele se însoțesc de creșterea bilirubinei directe, a colesterolului și fosfatazei alcaline, ca în icterele obstructive, dar procesul de colestază este intrahepatic, la nivel celular și biliar. În cizozele biliare primitive retenția biliară intrahepatică este datorită colangitei și pericolangitei stenozante, provocate de procese inflamatorii portale, uneori sub formă de noduli limfoidali.

În *icterele prin agravări parenchimatoase* se vor trata în primul rînd leziunile hepato-celulare prin diete de cruțare hepatică, vitamine, substanțe lipotrope, repaus prelungit și nu se vor aplica substanțe coleretice, întrucît secreția biliară nu poate fi normal eliminată. Se urmăresc la circa 20 zile testele biochimice hepatice, transaminazele în special, și dacă nu survin în 2—3 săptămîni ameliorările scontate, atunci apare necesară biopuncția hepatică, pentru precizarea leziunilor și o mai bună adaptare a terapeuticii. Dacă icterul este intens, este util a aplica și un tratament cortizonic, cu 20—30 mg Prednison/zi, timp de 10—15 zile, ținînd seama de contraindicațiile și accidentele posibile.

În aceste ictere colestatice se va controla totdeauna starea aparatului biliar extrahepatic și a veziculei biliare pentru eventuale colecistite sau coledocite asociate sau de însoțire, prin tubaje duodenale și examene citologice și bacteriologice ale bilei, întrucît colangitele cronice, latente anterior, devin factori patogenici supraadăugați colestazei intrahepatice. Cînd se găsesc asemenea colangite, drenajele biliare cu tubul Einhorn, la 2—3 zile, reduc staza biliară fără a forța o colereză nedorită. Dacă este cazul, se vor asocia antibioticele adecvate în doze moderate.

În *icterele cirozelor biliare*, însoțite deseori de prurit intens și avînd ca substrat procesele imunologice cunoscute, tratamentul va consta în doze mărite de Prednison sau Prednisolon, 40—60 mg/zi, timp de 10—15 zile, apoi continuînd cu doze descrescînde, eventual asociate cu azatioprină (Imuran), 75—100 mg/zi, timp de 30—40 zile. Pentru pruritul intens se va administra un chelator de săruri biliare, colestiramină, 8—10 g/zi, în 3 doze la mese (Cuemid, Questran), în perioade de 10—15 zile. După mai multe cure repetate de cortizon și azatioprină s-au observat ameliorări clinice și biochimice ale cirozelor biliare, cunoscute a avea un mers progresiv.

7.4.13.3. ICTERELE HEPATICE IATROGENE

Relativ frecvente în ultimele decenii au fost observații privind icterele colestatice medicamentoase, apărute odată cu introducerea unor produse chimice sintetice în terapie.

Icterele prin clorpromazină, observate după aplicații de cîteva luni de doze medii ale acestei substanțe, cu caracterele unui icter prin colestază intrahepatică, nu ajung la intensități mari și deseori regresează după întreruperea medicației. Patogeneza icterului apare mixtă, prin deficit secretor și prin alterări structurale, dar opiniile sînt încă neunivoce. Se crede că substanța ar provoca o reacție alergică la nivelul canaliculilor biliari, dar semnele clinice sau biologice ale alergiei lipsesc. Uneori se observă procese inflamatorii în spațiile porte.

Întreruperea administrării de clorpromazină, adăugarea de mici cantități de cortizon (Prednison 10—20 mg/zi, 10—15 zile) în special în formele pruriginoase, o dietă cu proteine din alimente proaspete și vitamine și repaus fizic de 3—4 săptămîni, fac să dispară starea icterică. Reluarea clorpromazinei trebuie încercată, dacă este necesară, cu mare prudență.

Icterele androgenoterapiei sînt de tip colestază intrahepatică și apar după anumite preparate testosteronice metilate la C 17, ca noretandriolul (Nilevar), metandrosterolonul (Dianabol) și mai rar după hormonii progestativi. Icterul apare după aplicații prelungite și de doze mari, în medie după 3—4 săptămîni. Debutul este discret, indolor, ficatul apare ușor mărit, scaunele sînt incomplet decolorate. Pruritul este deseori intens. Asemenea ictere s-au observat și după implantarea de hormoni estrogenici la bolnavii cu hipertrofie de prostată, la care icterul este mai intens, pruriginos și îmbracă uneori forma unei ciroze biliare.

Bilirubina directă este crescută, testele de floculare negative, iar biopsiile hepatice nu arată procese inflamatorii asociate. Transaminazele normale sau ușor crescute.

Lipsa unui raport direct între icterele normale și prezența utilizării hormonilor a permis ipoteza unei predispoziții individuale. O ușoară colestază microscopică s-a găsit și la cei tratați cu acești hormoni, fără să se ajungă la icter. Se pare că hormonii intră în celula hepatică în competiție cu procesele de eliminare biliară, pe care o frînează.

Evoluția acestor ictere este în general benignă. Întreruperea aplicării hormonului duce lent la dispariția icterului. În icterele intense și cu prurit se recomandă aplicarea chelatorilor intestinali de săruri biliare.

Ictere medicamentoase au mai fost observate după administrarea de filix mas, novobiocină și bunamiodil (Orabilix). Aceste ictere evoluează cu bilirubină neconjugată, fapt care presupune o inhibare a glicuronil-transferazei. Semnele de hiperhemoliză lipsesc, dar s-a găsit o retenție crescută de bromsulfaleină după novobiocină, care ar pleda pentru o modificare a permeabilității celulei hepatice.

Medicamentele icterigene nu trebuie reluate la un bolnav, la care au produs deja icter. Tratamentul acestor ictere cu patogeneză intrahepatică este cel recomandat mai sus.

7.5. BOLILE PANCREASULUI

Prof. dr. doc. L. BULIGESCU

7.5.1. PANCREATITELE ACUTE

Sînt inflamaţii acute necrotico-hemoragice şi/sau edematoase ale pancreasului, ce se manifestă pe plan clinic prin marea dramă pancreatică (Dieulafoy). Este o boală gravă, care în forma hemoragică ameninţă viaţa şi în faţa căreia trebuie adoptată o atitudine de urgenţă. De la început va fi diferenţiată de abdomenul acut chirurgical, cu care se aseamănă clinic.

Interesul bolii nu este suscitat atît de frecvenţă, care nu este mare, cît de problemele practice de diagnostic şi tratament de urgenţă pe care le ridică. În ţara noastră incidenţa bolii este apreciată la $7{,}7\,^{0}/_{0000}$. Raportul între sexe F/B : 3/2. La bărbaţi este mai frecventă între 30 şi 40 ani, iar la femei în decadele V şi VI.

Baze etiologice. Factorii etiologici majori sînt litiaza biliară şi etilismul. Repartizarea geografică a pancreatitei acute se suprapune cu litiaza biliară, subliniind rolul etiologic ale acesteia din urmă. Incidenţa asocierii pancreatitei acute cu litiaza biliară este diferit estimată variind între 11,3 şi 75%. Se apreciază că cu cît leziunile căilor biliare sînt situate mai distal cu atît frecvenţa afectării pancreasului este mai mare. Localizarea calculului în coledoc şi mai ales în regiunea ampulară ar produce în concepţia noastră, mai degrabă leziuni de pancreatită cefalică, acestea pregătind patul marei drame pancreatice.

Etilismul în antecedentele bolnavilor de pancreatită acută este menţionat cu o frecvenţă tot atît de variabilă ca şi litiaza biliară: 11—69,1%. Intoxicaţiei acute cu alcool i se poate imputa o necroză hemoragică pe un pancreas sănătos, dar etilismul cronic este mai degrabă răspunzător de inflamaţia cronică a pancreasului. Efectul toxic direct al alcoolului ar fi favorizat de anumite deficienţe enzimatice ereditare.

Dintre cauzele mai rare ale pancreatitei acute amintim: colesteroloza, hiperlipemia, hiperparatiroidismul, diabetul zaharat, sarcina, unele medicamente (cortizon, hidroclorotiazidă, tiouracil, izoniazidă, anticoagulante, DOCA), toxice (alcool metilic), infecţii virotice (parotidita epidemică, hepatite virale acute), factori vasculari, factori ereditari, intervenţii chirurgicale, mai ales cele din etajul supramezocolic, traumatisme abdominale.

Baze patogenice. Factorul patogenic central este reprezentat de extravazarea sucului pancreatic şi activarea enzimelor proteolitice şi lipolitice, ca rezultat al intervenţiei unor agresiuni diverse: canaliculară, vasculară, alergică, nervoasă, infecţioasă, traumatică (fig. 7.4). La extravazarea sucului pancreatic participă două mecanisme: unul care acţionează dinăuntru în afară prin creşterea permeabilităţii acizilor, sau prin ruperea canalelor excretoare sublobulare şi altul din afară înăuntru, prin reflexe neurocapilare care duc la ischemie şi necroză. Tulburările vasomotorii sînt întreţinute şi exacerbate de activarea sistemelor kalikreinogen—kalikreină şi bradikininogen—bradikinină. Aceleaşi mecanisme intervin în determinarea coagulării intravasculare diseminate care încheie cercul vicios, agravînd leziunile ischemonecrotice. Această coagulopatie poate fi expresia unei hipercoagulabilităţi reale, a unei hipocoagulabilităţi cu hipercoagulabilitate reziduală sau a unei hipocoagulabilităţi însoţită de fibrinoliză. Creşterea permeabilităţii capilare explică fuga extravasculară a plasmei, care împreună cu hematomul retroperitoneal, sînt responsabile de reducerea volemiei și producerea stării de șoc. Leziunile pancreatice preexistente (crize mici de pancreatită acută edematoasă sau leziuni minime de pancreatită cronică) constituie condiții favorizante pentru producerea pancreatitei acute. Factorii declanșanți ai dramei pancreatice sînt reprezentați de factori alimentari, factori iritanți ai fibrelor simpatice și traumatismele locale.

Baze clinice. Diagnosticul este evocat de tabloul clinic dramatic, caracterizat prin durere epigastrică violentă, vărsături, grețuri, eructații, sughiț, meteorism fără apărare musculară și cu conservarea matității hepatice, stare de șoc. Durerea din etajul superior al abdomenului se instalează brutal și atinge repede intensitatea maximă, devenind insuportabilă și rebelă la antialgicele obișnuite. Sediul obișnuit al durerii este în epigastru, cu iradiere în hipocondrul stîng, la baza hemitoracelui stîng și în umărul respectiv. Durerea are de obicei o evoluție continuă, în platou, dar în 40% din cazuri îmbracă aspectul de colică intermitentă. Bolnavul încearcă s-și calmeze durerea prin poziții antalgice: ghemuit, cu pumnii în epigastru, poziție șezîndă, genupectorală etc. Rareori durerea cedează înainte de 12—24 ore.

Bolnavul este agitat, anxios, cu facies congestionat cu buze livide, și sudori reci, cleioase. Starea de colaps se instalează rapid, cu puls mic și frecvent, cu tensiunea arterială coborîtă. Diureza este redusă, formele severe însoțindu-se de anurie. Temperatura este ușor crescută, în jur de 37,8. Icterul sau subicterul sînt prezente în multe cazuri.

Abdomenul este destins, imobil, cu liniște auscultatorie (absența zgomotelor intestinale = ileus). Palparea abdomenului este extrem de dureroasă, dar rezistența la palpare poate fi relativ ușor învinsă. Apărarea musculară se instalează numai în caz de complicații. În 10—20% din cazuri se percepe o masă tumorală în epigastru, dispusă transversal, dureroasă la palpare.

Petele echimotice în regiunea ombilicală (semnul lui Cullen) sau pe flancuri, în special în stînga (semnul lui Grey — Turner) apar rareori și tardiv (în a 5-a — a 7-a zi de evoluție). Ele nu sînt patognomonice pentru pancreatita acută, fiind observate și în infarctul intestinal.

Exsudatul peritoneal bogat în amilază, pleurezia stîngă (cu amilază în lichid), ca și atelectazia pulmonară însoțesc formele necrotico-hemoragice.

Diagnosticul de pancreatită acută este confirmat de creșterea importantă a enzimelor (lipază, amilază) în sînge, urină și revărsate seroase, de hiperleucocitoză, hipocalcemie și de prezența sindromului de citoliză pancreatică (enzime indicatoare). Lipaza are specificitate mai mare pentru pancreas. În pancreatita acută crește precoce și la valori foarte mari (1 000—28 000 m U/ml) față de valorile normale (18—141 mU/ml). Valorile crescute al lipazemiei persistă 15 zile (cercetarea lipazei în urină nu are semnificație pentru diagnostic). Amilaza serică înregistrează creșteri importante de asemenea din primele ore de boală, depășind de 3—5 ori concentrația normală. Dacă amilazemia depășește de peste 10 ori valorile normale, diagnosticul cel mai probabil este de pancreatită acută. Nivelul amilazemiei nu are semnificație de gravitate. Creșterea amilazei serice este tranzitorie, după 3 zile revenind la valori normale. Persistența acesteia peste 10 zile semnifică fie evoluția prelungită a procesului pancreatitic, fie instalarea unei complicații. Valorile amilazei urinare sînt de 1,7—3,3 ori mai mari decît ale amilazei serice și revin mai încet la normal, prelungindu-și astfel utilitatea diagnostică.

Creşterea leucocitozei în jur de 10 000 survine din primele ore ale bolii şi revine la normal odată cu remisiunea pancreatitei. Scăderea calcemiei sub 8,5 mg% apare în a 2-a, a 3-a zi de la debut, exprimînd cel mai fidel gradul de extindere al necrozelor.

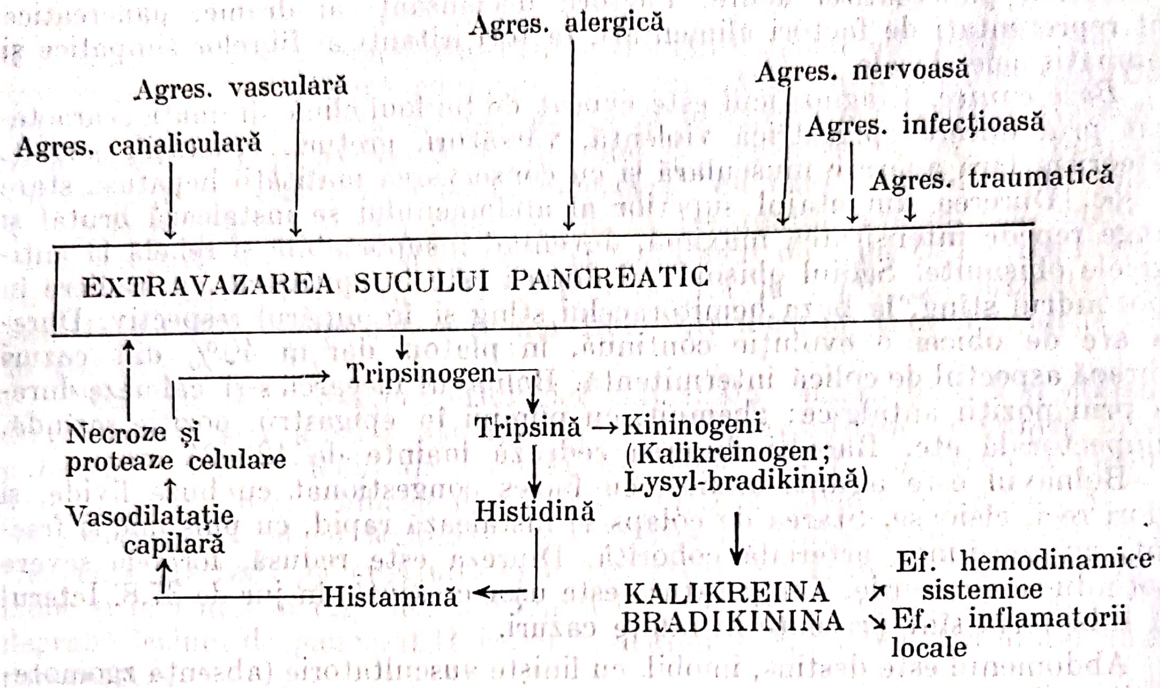

Agres. alergică
Agres. vasculară
Agres. nervoasă
Agres. canaliculară
Agres. infecţioasă
Agres. traumatică
EXTRAVAZAREA SUCULUI PANCREATIC
Tripsinogen
Necroze şi proteaze celulare
Tripsină → Kininogeni (Kalikreinogen; Lysyl-bradikinină)
Vasodilataţie capilară
Histidină
Ef. hemodinamice sistemice
Histamină
KALIKREINA BRADIKININA
Ef. inflamatorii locale

Fig. 7.4. — Patogenia pancreatitei acute

Sindromul de citoliză pancreatică constă în creşterea în ser a enzimelor pancreatice indicatoare (leucinaminopeptidaza, dezoxiribonucleaza, arginaza, fosfohexozoizomeraza, transaminaza glutamic piruvică, 1-fosfofructoaldolaza, dehidrogenaza glutamică). Intensitatea lui este proporţională cu severitatea leziunilor pancreatice.

Radiografia simplă a abdomenului este utilă mai ales pentru excluderea abdomenului acut. Ea poate evidenţia unele semne indirecte de afectare a pancreasului: zonă nelocuită în regiunea pancreatică, aerojejunia primei anse (ansa sentinelă), calcificări pancreatice, distensia colonului transvers. Echotomografia şi tomodensitometria pot aduce unele indicii preţioase asupra hipertrofiei şi gradului de infiltraţie ale pancreasului şi mai ales asupra extinderii necrozelor. În vederea aplicării unei terapii corespunzătoare, diagnosticului i se cere să diferenţieze forma edematoasă de forma necrotico-hemoragică şi să depisteze complicaţiile. Pancreatitele edematoase sînt o formă benignă, caracterizată prin simptomatologie mai blîndă, fără stare de şoc, fără revărsate seroase, cu calcemie normală şi cu sindromul de citoliză puţin exprimat. În forma necrotico-hemoragică tabloul clinic este dominat de starea de şoc şi starea toxemică, durerea violentă persistă peste 48 ore, starea febrilă este mai importantă, icterul mai frecvent şi mai intens, sînt prezente revărsatele seroase, se poate forma un hematom retroperitoneal, iar leucocitoza depăşeşte 20 000/mmc, calcemia este semnificativ scăzută, sindromul de citoliză bine exprimat, creşte ureea sanguină, raportul Cl creatinină/Cl amilază scade şi creşte glicemia. Ecotomografia şi mai ales tomodensitometria evidenţiază extinderea necrozelor.

Tratamentul pancreatitei acute s-a dezvoltat în 3 etape: 1. etapa intervenţiei chirurgicale sistemice, de urgenţă (1938), grevată de o letalitate impresionantă (80%);
2. etapa abstinenţei chirurgicale şi a dezvoltării tratamentului medical (1956—1976), perioadă în care mortalitatea se reduce la 20%;
3. etapa tratamentului medico-chirurgical diferenţiat (1976). Forma edematoasă beneficiază în continuare de tratament medical în exclusivitate iar în forma necrotico-hemoragică, la tratamentul medical se asociază intervenţia chirurgicală în vederea exciziei necrozei. Este prematur a se evalua rezultatele acestei concepţii terapeutice moderne.

Tratamentul medical este deopotrivă simptomatic şi patogenetic şi se adresează următoarelor obiective:

1. *Calmarea durerii.* Se recurge la medicaţia antialgică, la anticolinergice şi la procaină. Dintre medicamentele antialgice se preferă meperidina hidroclorică (Demerolul), în doză de 50—100 mg administrată din 4 în 4 ore, sau derivaţi de petidină (Mialgin, Dolosal, Dolantin, Chiradon, Palfium), 100 mg la 6 ore în injecţii subcutanate. De asemenea, pentazocina (Fortral) în injecţii intramusculare (50—100 mg la 6 ore) are o bună reputaţie. Morfina este contraindicată întrucît creşte presiunea canaliculară pancreatică. La medicaţia antialgică se asociază de regulă anticolinergice sub formă de atropină 1 mg la 6 ore subcutanat sau intravenos, sau bromură de butilscopolamină (Scobutil) 10 mg la 4 ore subcutanat, sau pipenzolat metilbromid (Piptal) 10 mg la 4 ore subcutanat. Procaina se poate administra atît în perfuzie endovenoasă (20—40 ctg) cît şi sub formă de infiltraţii largi (40—60 ml) din sol $1^{0}/_{00}$ ale splanhnicului stîng, sau ale ganglionului semilunar, sau sub formă de infiltraţie epidurală continuă, după tehnica lui Orr şi Warren. În acelaşi scop, Swenson (1975) recomandă administrarea în perfuzie endovenoasă a 20 U insulină în 1 000 ml ser glucozat, metodă care expune la efecte adverse nedorite (stimularea secreţiei pancreatice).

2. *Combaterea stării de şoc* se face prin restabilirea masei sanguine, reechilibrarea hidroelectrolitică şi corectarea coagulării intravasculare diseminate. Pentru refacerea volemiei normale se recurge la perfuzie de sînge total izogrup sau albumină umană (1 000 ml) care este dotată şi cu o puternică acţiune antitripsinică. În lipsa preparatelor de sînge se face apel la soluţii macromoleculare (Macrodex, Rheodex, Dextran) sau la ser glucozat ori clorurat fiziologic. Pentru reechilibrarea hidroelectrolitică se preferă soluţiile 5% fructoză sau glucoză (3 000 ml) la care se adaugă 10 g sare, bicarbonat de sodiu 12 g şi fosfat dibazic de potasiu 4 g. Reechilibrarea hidroelectrolitică va fi monitorizată cu ajutorul ionogramei sanguine, al hematocritului şi al diurezei. Coagularea intravasculară diseminată va fi combătută cu ajutorul Heparinei în administrare continuă în perfuzie endovenoasă 30 000 U pe zi sau din 4 în 4 ore cîte 5 000 U intravenos. În caz de heparinizare, se vor proscrie injecţiile intramusculare. În şocul decompensat, care nu se corectează după restabilirea masei sanguine, unii autori recurg la administrarea de Hemisuccinat de hidrocortizon (400 mg) în perfuzie endovenoasă. Se cunosc efectele nefavorabile ale terapiei cortizonice asupra secreţiei pancreatice.

3. *Inhibarea secreţiei pancreatice.* Postul, aspiraţia gastrică continuă, spălarea stomacului cu trisilicat de magneziu ca şi medicaţia anticolinergică răspund acestui deziderat. Izopropamida (Priamide) în doză zilnică de 12 mg are o bună reputaţie ca inhibator al secreţiei pancreatice. S-a mai încer-

cat glucagonul în perfuzie endovenoasă continuă, în ritm de 1 mg pe oră, dar în pofida primelor comunicări deosebit de optimiste, studiile de control i-au dovedit ineficienţa. În ultima vreme, medicaţia care reduce secreţia pancreatică este completată cu administrarea de calcitonină. Aceasta şi-a demonstrat efectul inhibitor asupra secreţiei exopancreatice şi gastrice dar introducerea ei în terapia pancreatitei acute n-a ameliorat evoluţia bolii.

4. *Terapia antienzimatică* cu inhibitori de proteaze aprotinină (Trasylol), deşi şi-a dovedit eficienţa pe plan experimental, în clinica pancreatitei acute rezultatele sînt foarte controversate. Trapnell (1974) comunică reducerea mortalităţii la lotul tratat cu aprotinină (7,5%) faţă de lotul de control. Şcoala de la Strassbourg ca şi Isurie (1977) înregistrează aceeaşi mortalitate pe ambele loturi de bolnavi. Aprotinina pe lîngă acţiunea antitripsinică are şi o puternică acţiune antikalikreinică. Mulţi autori au renunţat însă la aplicarea terapiei antienzimatice. Unii o administrează în mod profilactic în primele 24 ore după intervenţii chirurgicale pe pancreas, căi biliare şi stomac iar noi o păstrăm în arsenalul terapeutic al pancreatitei acute în primele 24—48 ore. O administrăm în perfuzie endovenoasă continuă şi în doză zilnică de 100 000 U.

5. *Terapia antibiotică* se asociază în mod sistematic la schema de tratament expusă pînă aici. Rolul antibioterapiei este de a preveni suprainfecţia, reducînd astfel incidenţa supuraţiei pancreatice. Se administrează de preferinţă Ampicilină (2 g) asociată cu Gentamicină (160 mg).

6. *Dializa peritoneală* în mîinile lui Ranson (1970) ameliorează spectacular prognosticul în primele 10 zile, ulterior evoluţia celor 2 loturi de bolnavi studiaţi fiind comparabilă.

Criterii de evaluare a eficienţei tratamentului medical. În pancreatitele edematoase de regulă ca şi în multe din formele medii de pancreatită necrotico-hemoragică, cu tratamentul de mai sus, după 72 ore se obţine remisiunea durerii, a stării de şoc, a febrei şi normalizarea pulsului, tensiunii arteriale, a lipazei, amilazei, leucocitozei, a calcemiei şi a sindromului de citoliză pancreatică. În aceste condiţiuni se pensează sonda gastrică şi i se dă bolnavului să înghită din oră în oră o soluţie de trisilicat de magneziu sau un gel de silicat de aluminiu. Dacă nu reapar durerile, se suprimă sonda şi se reia o alimentaţie treptată (sucuri de fructe, glucide, uşor hidrolizabile, griş cu lapte, subţire, paste făinoase, orez, supă de morcovi, pîine albă prăjită) sub protecţia unei alcalinizări gastrice permanente. În convalescenţă se adaugă progresiv proteine uşor digerabile (lapte ecremat, derivate lactate proaspete, albuş, carne slabă rasol) şi după 3 săptămîni grăsimi sub formă de smîntînă, unt, gălbenuş fiert, untdelemn. La 2 săptămîni după criza acută se va face o explorare completă radiologică şi biologică a căilor biliare, a pancreasului şi a tubului digestiv, în vederea depistării cauzei şi a inventarierii sechelelor.

Tratament chirurgical. Se intervine după 5 zile de evoluţie în formele necrotico-hemoragice, în care nu s-a obţinut remisiunea suferinţei (persistenţa durerii, stării de şoc, febrei, icterului, hiperleucocitozei, hiperlipazemiei, hiperamilazemiei, hipocalcemiei) în acest interval. Tipul intervenţiei depinde de extinderea necrozelor. În necroza segmentară (53% din cazuri) sau în necrozele în focare (12% din cazuri) exereza necrozei este grevată de o letalitate de 20%, pe cînd drenajul simplu plăteşte un tribut mult mai mare (mortalitate 50%). În necroza globală (35% din cazuri) se propune pancreatectomia totală, grevată de o letalitate importantă (75—80%) dar care oferă perspective mai bune decît abstenţiunea sau drenajul simplu (mortalitate 100%). Dacă necroza este extinsă în afara capsulei pancreatice, chirurgul va trebui să se limiteze la un drenaj şi spălătură peritoneală cu antienzime. Intervenţia chirurgicală se mai poate completa cu papilotomie şi splahnicectomie stîngă. În caz de litiază coledociană se practică coledocotomia cu extracţia calculului iar în litiaza veziculară sau colesteroloză, dacă starea bolnavului permite, se efectuează colecistectomia. În eventualitatea descoperirii litiazei biliare sau pancreatice cu ocazia explorării efectuate la 2 săptămîni după criza acută, se aplică atunci tratamentul chirurgical al acestora. Alte indicaţii chirurgicale la 5 zile sînt: icterul persistent sau difuziunea şi suprainfecţia leziunilor (supuraţie sau flegmon pancreatic, hematom perirenal). Tardiv, se operează sechelele: pseudochistul, hematomul, fistula pancreatică (dacă nu se închide spontan), epiploita tumorală. Intervenţia chirurgicală precoce, după 48 ore, este rezervată peritonitei generalizate, perforaţiei ulceraţiilor digestive sau pancreatitei supraacute cu sindrom toxemic şi şoc necorectat.

7.5.2. PANCREATITA CRONICĂ

Se caracterizează printr-o scleroză interstiţială a pancreasului, căreia îi corespund grade variate de insuficienţă exopancreatică.

Conceptul de pancreatită cronică ar fi uşor de înţeles prin prisma cronicizării pancreatitei acute. Acesta nu poate fi generalizat deoarece majoritatea cazurilor de pancreatită cronică nu recunosc un episod acut în antecedente, iar unele dintre pancreatite acute se vindecă prin *restitutio ad integrum*.

Baze etiologice şi patogenice. Boala afectează mai des sexul masculin, îndeosebi între 50 şi 60 ani. Predominanţa masculină este foarte mare în Franţa (93%) şi în ţara noastră (90%) pentru ca în India să fie mai mică. Vîrsta de debut este apreciată de către Sarles şi colab. la 38 ani, iar de către Howard şi Jordan la 33 ani. În ţara noastră, vîrsta medie pentru sexul masculin este 45,42 ± 4,46 ani, iar pentru cel feminin 38 ± 4,28 ani.

Distribuţia geografică a afecţiunii sugerează intervenţia a doi factori etiologici majori: etilismul şi malnutriţia. În Europa, unde malnutriţia este necunoscută, în ţările cu consum moderat de alcool (Germania, Danemarca, Suedia, Cehoslovacia) pancreatita cronică este rar întîlnită. În schimb, în ţările cu consumul cel mai mare de alcool din Europa (Franţa, Italia, Elveţia) boala este mult mai frecvent observată. Incidenţa bolii la necropsie a fost evaluată la 0,43% în Franţa şi la 0,40% în Brazilia. În ţara noastră statisticile clinice o înregistrează în 0,94% din cazuri iar o statistică necroptică de spital în 5% din cazuri, demonstrîndu-i o penetranţă importantă. Frecvenţa cea mai mare în lume a pancreatitei cronice este înregistrată în India, în statul Kerala (5,47%). În această regiune etilismul este necunoscut, boala fiind atribuită carenţei alimentare în proteine (raţia proteică zilnică = 35—57 g).

Etilismul reprezintă cauza majoră a pancreatitei cr. (14,4—69,1% din cazuri), în ţara noastră, singur sau asociat, răspunzînd de 64% din cazuri. Howard şi Jordan apreciază că leziunile pancreatice survin după 3 ani de impregnare alcoolică, calcificările pancreatice şi diabetul după 15 ani, steatoreea după 17 ani, exitusul după 20 ani.

Durata impregnării cu alcool este apreciată de către Sarles la 18 ± 1 ani pentru sexul masculin şi la 11 ± 3 ani pentru sexul feminin, iar de către noi, pentru ambele sexe, la peste 8 ani. Sensibilitatea mai mare faţă de alcool a sexului feminin explică vîrsta mai tînără a pancreatitei cronice la femei.

Alcoolismul ar genera mai frecvent forma calcifiantă a pancreatitei, care după Sarles reprezintă 95% din totalitatea pancreatitelor cronice.

În mod schematic, patogenia generală a pancreatitei cronice se desfăşoară în 3 etape:

I. Precipitarea proteinelor într-un suc pancreatic anormal.

II. Formarea unui obstacol reversibil: proteine precipitate intracanalicular.

III. Formarea obstacolului ireversibil: dopuri proteice → calculi → lezarea endoteliului canalicular → fibroză pericanaliculară.

Dopurile proteice se redizolvă la un pH alcalin.

Crizele acute din evoluţia pancreatitei cronice sînt explicate prin conflictul dintre secreţia pancreatică şi obstacolul canalicular, care duce la hiperpresiune şi distensie a sistemului canalicular.

Concentraţia bogată în proteine a sucului pancreatic patologic favorizează probabil precipitarea dopurilor proteice. S-a demonstrat că proteina din constituţia acestora este o proteină secretoare, care manifestă o mare afinitate pentru ionii de calciu. Solubilitatea acestei proteine ar fi deprimată de bicarbonaţi şi favorizată de citraţi. În sucul pancreatic al acestor bolnavi se mai menţionează prezenţa lactoferinei în 75 % din cazuri.

Malnutriţia este incriminată în etiologia pancreatitei cronice în ţările slab dezvoltate (Africa Centrală, unele ţări din Asia şi din America de Sud).

Aglomerarea familială a pancreatitei cronice evocă intervenţia unui factor ereditar. În acelaşi sens pledează frecvenţa mai mare a grupei sanguine 0, prezenţa aminoaciduriei, nivelul crescut al activităţii plasmatice de fixare a tripsinei, pozitivitatea testului sudorii (mucoviscidoza).

Dintre ceilalţi factori etiologici menţionăm: hiperparatiroidismul, hiperlipoproteinemiile, mai ales de tip II, IV şi VI, hepatopatiile cronice, ulcerul gastroduodenal, hemocromatoza, arterita mezenterică, parotidita epidemică, litiaza biliară. În hiperparatiroidism, mutaţiile de calciu explică formarea calculilor pancreatici, care vor obstrua sistemul canalicular. În hiperlipoproteinemii s-a constatat creşterea concentraţiei proteinelor în sucul pancreatic, care am văzut că favorizează precipitarea acestora sub forma dopurilor proteice. În ţara noastră, după etilism, în etiologia pancreatitei cronice, intervin boala cronică de ficat în stadiile ei avansate (ciroză, hepatită cronică agresivă, steatofibroză), singură sau asociată etilismului, în proporţie de 54% din cazuri, urmată de hiperlipoproteinemii (34% din cazuri) şi ulcerul gastroduodenal (10% din cazuri) (Buligescu).

În patogenia pancreatitei cronice unii autori incriminează şi un mecanism imunologic, susţinut de demonstrarea de către Murray şi Thal a anticorpilor antipancreatici la 32 din 36 cazuri de pancreatită cronică.

Baze clinice. Tabloul clinic este dominat de durere, prezentă în 93% din cazuri. Sediul durerii este în jumătatea inferioară a epigastrului, cu iradiere subcostal stîngă sau în bară. Sediul şi iradierea durerilor sînt influenţate de topografia leziunilor. Durerea are un caracter permanent, manifestînd exacerbări postprandiale. Din această cauză bolnavii ţin dietă de teamă, care le agravează scăderea ponderală. Pe acest fond de durere permanentă bolnavii fac periodic crize dureroase acute, cu o durată de 2—3 zile. Pentru calmarea durerii bolnavii recurg la poziţii antalgice, cea mai obişnuită fiind poziţia în anteflexie, cunoscută sub numele de „poziţie pancreatică". În crizele mari este preferată „poziţia în cocoş de puşcă". Vărsăturile uneori ameliorează durerea. Pentru calmarea durerilor bolnavii devin consumatori cronici de analgezice, în doze crescînde, pîndindu-i pericolul intoxicaţiei. Există şi forme nedureroase sau puţin dureroase, din experienţa noastră destul de numeroase (70% din cazuri), la care suferinţa pancreatică trebuie cercetată mai ales cu ajutorul examenelor de laborator.

Scăderea ponderală este al doilea simptom constant al pancreatitei cronice. Curba ponderală urmăreşte evoluţia bolii, coborînd paralel cu frecvenţa crizelor şi revenind în perioadele de acalmie. Pierderea ponderală se cifrează în medie la 10—15 kg în 1—2 ani.

Greţurile, vărsăturile şi balonările sînt prezente în 76% din cazuri, iar diareea (steatoree, lienterie, creatoree) în 40% din cazuri.

Icterul, în afara afecţiunilor biliare concomitente, survine rareori. Un icter regresiv, după o criză dureroasă abdominală, neînsoţită de frison şi febră, sugerează o pancreatită cronică. Icterul se produce prin compresiunea sau inflamaţia coledocului distal, datorită hipertrofiei regiunii cefalice a pancreasului.

Semnele fizice sînt sărace, rezumîndu-se la sensibilitatea la palpare a hipocondrului stîng, la pozitivitatea manevrei Gott şi rareori la decelarea unei formaţiuni tumorale în regiunea pancreasului.

Explorările de laborator care conturează diagnosticul de pancreatită cronică sînt:

I examene coprologice;

II examene sanguine şi urinare;

III explorarea secreţiei pancreatice;

IV examene radiologice, ecotomografice, tomodensitometrice şi scintigrafice.

Examenele coprologice, în afara studiului de digestie, care evidenţiază deficite globale în digestia grăsimilor (exces de grăsimi neutre, absenţa acizilor graşi), feculentelor şi a fibrelor musculare, constau în dozări de grăsimi, azot proteic, potasiu şi α-chimotripsinogen şi teste de bilanţ. Dintre acestea din urmă, acordăm importanţă mai ales dozării grăsimilor după metoda van den Kramer. Eliminarea unei cantităţi de grăsimi neutre superioare a 5 g în 24 ore semnifică prezenţa steatoreei, pe care noi am observat-o în 74,19% din cazurile de pancreatită cronică.

Examenele sanguine şi urinare evidenţiază un diabet zaharat benign, adesea în stadiul biochimic (testul glicemiei provocate), de regulă insulinoindependent, în 62% din cazuri. Se înregistrează creşteri moderate ale amilazei în timpul crizelor acute şi după stimularea pancreasului cu secretină—pancreozimină (ceruleină), exprimînd obstrucţia canaliculară. În crizele acute se mai observă creşteri moderate ale leucocitozei şi VSH.

Tubajul pancreatic stimulat cu secretină — pancreozimină (ceruleină) este o metodă de mare fiabilitate pentru recunoaşterea pancreatitei cronice. Dintre parametrii studiaţi în sucul pancreatic acordăm semnificaţie majoră pentru diagnostic bicarbonaţilor (concentraţie sub 60 $\text{mEq}^0/_{00}$, valoare medie

49,24 ± 3,05 mEq‰; debit sub 200 μ Eq), volumului orar (193,46 ± 22,53 ml), prezenţei lactoferinei şi concentraţiei crescute în proteine (Buligescu, Ribet, Sarles). Scăderea concentraţiei enzimelor apare numai în stadii foarte avansate şi chiar şi atunci în mod inconstant.

Calcificările pancreatice sînt evidenţiate radiologic în 79—95% din cazuri: calcificări difuze (33—37%), cefalice (61—62%), corporeo-caudale (2—14%). Wirsungografia duodenoscopică retrogradă descoperă modificări patologice în 85—91% din cazuri. Acestea constau în dilatarea neregulată a canalului Wirsung cu aspect de tirbuşon în regiunea caudală, aspectul neregulat al canalelor colaterale, stenoze canaliculare incomplete şi imagini chistice (Sahel). Arteriografia fiind dificil de realizat şi avînd un scor de diagnostic de numai 75%, este rezervată numai bilanţului de operabilitate a unei pancreatite cronice. Semnele radiologice indirecte duodenale şi coledociene, apar inconstant (65% din cazuri) şi au o valoare de diagnostic relativă. Ele constau în lărgirea cadrului duodenal, compresiuni duodenale cu îngustarea lumenului, mucoasă îngroşată neregulată, mlăştinoasă, deformări ale coledocului terminal. Radiologiei gastro-duodenului şi a căilor biliare îi revine şi sarcina de a descoperi afecţiuni de însoţire (ulcer, diverticul, litiază), care pot juca rol etiologic. Ecotomografia şi tomodensitometria ne aduc informaţii asupra hipertrofiei, contururilor neregulate şi densităţii crescute ale pancreasului. Chisturile le evidenţiază numai dacă au un diametru mai mare de 2 cm. Fiabilitatea tomodensitometriei (81—100%) ar fi superioară ecotomografiei (64—80%) (Lamarque, Krell).

Scintigrafia cu Se^{75} — metionină, deşi proscrisă de către unii autori, nouă ne-a dat satisfacţie în 83,33% din cazuri, evidenţiind o hipocaptare neomogenă a pancreasului.

Tratament. Obiectivele tratamentului medical sînt: a) calmarea durerii, b) oprirea evoluţiei procesului inflamator şi distrucţiilor parenchimatoase, şi c) compensarea insuficienţei pancreatice.

Atacurile acute vor beneficia de acelaşi tratament ca şi pancreatita acută, dar cu metode mai blînde, terapia de deşocare nefiind utilă, şi aplicate pe o perioadă de timp mai scurtă. Între episoadele acute, durerea va fi calmată cu antalgicele obişnuite (Aspirină, Piramidon, Paracetamol, Algocalmin, Glifanan, Baralgin), cu anticolinergice şi infiltraţii ale splanhnicului stîng şi ale ganglionului semilunar cu xilină 1%, 20 ml, la nevoie urmată de alcoolizare. Se obţin rezultate bune cu injecţii subcutanate de Priamide (5 mg la 12 ore) sau Demerol (100 mg la 6 ore).

Ca medicaţie antiinflamatorie s-au încercat butazolidina, cortizonicele şi oxiferiscorbona sodică, fără a se raporta efecte favorabile. Cortizonicele sînt contraindicate din cauza efectelor dăunătoare asupra secreţiei pancreatice.

Tratamentul insuficienţei pancreatice se începe prin adaptarea dietei la rezervele funcţionale ale pancreasului. Se recomandă o dietă uşoară, divizată în 5 prînzuri mici pe zi, fără alcool, fără alimente care stimulează secreţia gastrică şi/sau pancreatică (bulion de carne, fără condimente sau alimente greu digerabile). Regimul va trebui să asigure un aport caloric suficient (3 000 cal.), pentru menţinerea unei stări normale de nutriţie, va fi un regim mixt, bine echilibrat. Raţia proteică va fi de 1,5 g/kg/zi, iar cea de glucide de 350—500 g/zi, în funcţie de toleranţă. Raţia de lipide va fi individualizată după coeficientul de utilizare al acestora, în general nedepăşind 60 g/zi, sub formă de grăsimi emulsionate: lapte şi derivate, untdelemn, ouă. Deficitul enzimatic pancreatic este minor și de regulă compensat de intestin. În virtutea obișnuinței se administrează la mese extracte concentrate de pancreas: Pancreatin triplu concentrat 5 g la fiecare masă (după prima înghițitură), Cotazym, Nutrizym sau Festal, 1—3 tablete la fiecare masă, sau Triferment 4 drageuri la fiecare masă. Rezultatele terapiei enzimatice de supleere sînt inconstante (10% rezultate negative) și uneori tardive, observîndu-se numai după 1—2 luni de tratament, motiv pentru care se recomandă administrarea permanentă a acestor preparate. Rezultatele favorabile ar consta în ameliorarea digestiei și calmarea durerilor.

În afara episoadelor acute, cura hidrominerală cu ape bicarbonatat-sulfatate la Slănic-Moldova, Sîngeorz sau Căciulata influențează favorabil evoluția bolii.

Vor fi corectate stările carențiale: calciu, vitamine liposolubile (K, A, D, E). Uneori este necesar să adăugăm un supliment de metionină (1 g pe zi), acid folic (5 mg pe zi), vitamină B_{12} (1 000 γ pe săptămînă). Anabolizantele, prin acțiunea lor protectoare asupra metabolismului proteic și de stimulare a regenerării, își găsesc o aplicare utilă.

Diabetul este în general controlat, prin dietă și Tolbutamid. Numai în caz de eșec se recurge la insulină, aceasta avînd neajunsul că stimulează și secreția externă.

În caz de eșec a terapiei medicale se recurge la intervenție chirurgicală. Tratamentul chirurgical este indicat în complicații (abces peripancreatic, pseudochist voluminos, hemoragie digestivă severă), obstrucția canalelor pancreatice, icter prin retenție, dureri violente, necontrolate de către analgezice și infiltrații ale splanhnicului, afecțiuni asociate care interferează cu pancreatita (litiaza veziculară, papilită, ulcer duodenal). Dintre intervențiile pe pancreas, cele mai răspîndite sînt exerezele. Acestea sînt contraindicate în caz de reacție edematoasă sau inflamatorie intensă. Pentru formele dureroase se preferă splanhnicotomia stîngă, completată cu rezecția cornului extern al ganglionului semilunar, iar în caz de stază canaliculară operație de drenaj (wirsungo-jejunostomie, Puestow).

Criterii de evaluare a eficienței tratamentului. Cele mai bune criterii pentru aprecierea rezultatelor tratamentului sînt criteriile clinice. Dispariția durerii, refacerea stării de nutriție și reducerea steatoreei sînt observate în cazurile favorabile după 6 luni de tratament. Suprimarea tratamentului expune la recidive, în care caz se recomandă o schemă terapeutică permanentă. În caz de eșec al tratamentului medical se recurge la intervenție chirurgicală.

7.5.3. CANCERUL PANCREATIC

Cancerul se poate dezvolta pe oricare dintre elementele structurale ale pancreasului. Majoritatea cancerelor își au originea la nivelul epiteliului canalicular, formînd adenocarcinoame cu un prognostic sever. Tumorile cu punct de plecare la nivelul componentelor insulocelulare sînt rare și oferă o perspectivă mai bună bolnavului.

Frecvența cancerului pancreatic este în creștere în ultimul deceniu. Incidențele cele mai mari sînt înregistrate la populația neagră din SUA, în Irlanda, Noua Zeelandă, Canada și Anglia. Frecvența cancerului pancreatic este apreciată la 0,3—0,75% din totalul necropsiilor, deținînd 1,76—2% din totalitatea neoplaziilor şi 10% din cancerele digestive. În ţara noastră s-au descoperit 0,7 cazuri de cancer pancreatic la 100 000 locuitori anchetaţi.

Deşi cancerul pancreatic nu scuteşte nici o vîrstă, el este mult mai frecvent după 50 ani, înregistrînd maximum de frecvenţă în jur de 75 ani.

Baze etiologice. Cauza cancerului pancreatic nu este cunoscută. Diabetul zaharat a fost incriminat ca factor predispozant, la fel ca şi pancreatita cronică.

De fapt nu există nici o legătură cauzală între pancreatita cronică şi cancerul de pancreas, leziunile inflamatorii observate în cadrul cancerului datorindu-se obstrucţiei canaliculare.

A mai fost discutată, dar fără argumente convingătoare şi influenţa etilismului. Prezenţa cancerului pancreatic a fost semnalată mai frecvent la marii fumători.

Excesul de grăsimi, carne, proteine animale, ouă şi lapte ar expune la cancer pancreatic, în timp ce legumele ar exercita o acţiune protectoare.

Baze patogenice. Experimental, cancerul pancreatic a fost reprodus prin administrare cronică de metilnitrouree, metilnitrosuretan (Druckrey, 1968) şi 1—12 dimetilbenzantracen (Dissix, 1975), dovedindu-se astfel efectul carcinogenetic al compuşilor respectivi.

În ceea ce priveşte carcinogeneza pancreatică la om se discută următoarele aspecte:

a) rolul curentului sanguin în transportarea substanţei carcinogene;

b) activarea carcinogenului (substanţe covalente) în ficat sau direct în pancreas;

c) specificitatea de organ a carcinogenului;

d) refluxul biliar ar explica localizarea predominantă a cancerului în regiunea cefalică;

e) variaţii în sensibilitatea diverselor segmente ale pancreasului.

Baze clinice. După sediul tumorii, primul simptom este durerea, dacă tumoarea comprimă canalul pancreatic, sau icterul dacă aceasta invadează coledocul. Durerea apare ca simptom de debut în mai mult de jumătate din cazuri, este situată profund în epigastru sau periombilical şi poate fi recunoscută după caracterele pancreatice: se agravează în poziţie de decubit, în special în cursul nopţii, şi se ameliorează în ortostatism sau în poziţia aplecat înainte. Aceste relaţii posturale ale durerii ţin de invadarea peritoneului posterior şi pot să n-aibă nici o legătură cu mesele sau pot să fie agravate de acestea, dacă prînzul stimulează secreţia pancreatică în prezenţa unui obstacol canalicular.

Icterul survine ca simptom de debut în 25% din cazuri şi prezintă caracterele unui icter prin obstrucţie, cu urini colurice, scaun decolorat, prurit intens. Bilirubina conjugată în sînge depăşeşte 10 mg%, adesea atingînd 30 mg%. Apare curios, avînd în vedere natura obstructivă ireversibilă a procesului, că icterul poate fi intermitent, poate varia ca intensitate de la o săptămînă la alta sau chiar să dispară.

Raportul dintre icter şi durere poate fi utilizat pentru localizarea tumorii. Icterul care precede sau succede la scurt interval apariţia durerilor pledează pentru un cancer al regiunii cefalice iar dacă el succede la mare interval, pentru un cancer al corpului sau al cozii.

Cancerul pancreatic deţine recordul dintre toate neoplaziile în ceea ce priveşte rapiditatea scăderii ponderale, ajungîndu-se la o veritabilă topire musculară. La început, scăderea ponderală poate fi minimă.

Alte simptome de debut, în afara durerii, icterului, scăderii ponderale, mai pot fi: anorexia, greţurile, vărsăturile, tulburări dispeptice, depresiune-anxietate. Uneori astenia, depresiunea şi anxietatea sînt disproporţionate faţă de starea generală a bolnavului, determinîndu-l să consulte un psihiatru.

În perioada de stare, de obicei perioada complicaţiilor şi a metastazelor, tabloul clinic este dominat de triada simptomatică: durere — scădere ponderală — icter.

La un sfert dintre bolnavi se mai observă o curbă febrilă, care nu-şi probează o etiologie infecţioasă.

Dintre manifestările periferice, menţionăm tromboflebita migratorie sau tromboza venoasă profundă a gambelor, care survin la 10—25% din cazuri. Fenomenele tromboembolice se observă de predilecţie în localizarea cancerului la nivelul corpului şi a cozii precum şi în formele histologice intens diferenţiate.

La examenul obiectiv, în stadiile avansate, impresionează starea caşectică, cu tegumente icterice şi excoriate din cauza pruritului. Adenopatiile sînt rareori prezente; uneori apare un „ganglion santinelă" în fosa supraclaviculară stîngă. Abdomenul este escavat, uneori cu distensia regiunii epigastrice şi a hipocondrului stîng. Tumoarea se poate palpa în treimea inferioară a epigastrului, transversală, dură, uneori făcînd corp comun cu ficatul. Hepatomegalia nu semnifică întotdeauna metastazele, de cele mai multe ori fiind vorba de un ficat colestatic. La auscultaţie, se percepe uneori un suflu sistolic în hipocondrul stîng datorită compresiunii arterei splenice de către tumoare. Semnul lui Courvoisier (icter cu colecist destins) nu este prezent întotdeauna. Ascita este mai frecvent observată în cancerul corpului şi al cozii decît în cancerul regiunii cefalice. Prezenţa ei are o semnificaţie peiorativă, indicînd extinderea neoplasmului la nivelul hilului hepatic şi al peritoneului.

Dintre explorările de laborator, anemia, hiperleucocitoza şi accelerarea VSH sînt semne comune oricărei neoplazii. Pentru diagnosticul de organ, au valoare creşterea în sînge a leucinaminopeptidazei, a argininexopeptidazei, a lipazei, a amilazei şi creşterea amilazuriei. La testul la secretină, volumul sucului pancreatic este redus, uneori scad de asemenea bicarbonaţii şi enzimele, în special lipaza. Interesul testului pentru diagnosticul de cancer rezidă, mai ales în studiul citologiei şi a fluorescenţei după administrare de tetraciclină. În cancerul regiunii cefalice, la tubajul duodenal nu se obţine bilă. Timpul de apariţie a BSP în bilă depăşeşte 25 min. Conţinutul fecalelor în stercobilinogen este sub 5 mg pe zi. În schimb, colalemia este crescută, la fel fosfataza alcalină şi α_2-globulinele.

Aportul radiologiei în diagnosticul cancerului pancreatic rezidă în evidenţierea măririi de volum a organului şi a lărgirii cadrului duodenal.

Scintigrama pancreatică completează diagnosticul prin prezenţa imaginilor lacunare. Ecotomografia şi tomodensitometria evidenţiază creşterea volumului şi densităţii pancreasului. Wirsungografia duodenoscopică diferenţiază 2 forme: stenozantă şi obstructivă.

Profilaxia constă în interzicerea tutunului, alimentaţie săracă în grăsimi şi limitarea expunerii profesionale la substanţe carcinogene de tipul benzidin-p-naftilaminei.

Tratamentul curativ este prin excelenţă chirurgical, de exereză, fiind operabile 23,2% din cazuri. Tumoarea nu poate fi extirpată cînd cancerul a invadat organele vecine sau cînd a produs metastaze la distanţă. Metastazele ganglionare nu reprezintă o contraindicaţie pentru exereză, efectuîndu-se şi extirparea acestora.

În cazurile inoperabile sau pentru consolidarea rezultatelor chirurgicale, se practică iradierea locală cu raze X, prin introducerea în interiorul şi în jurul tumorii a unor mici tuburi de polietilenă care conţin I^{131}. Radiaţiile γ inhibă creşterea tumorii şi calmează durerea. Ariel aplică o metodă de iradiere cu raze β, cu ajutorul Y^{90}, plasat la nivelul pancreasului prin cateterism arterial.

Dintre citostatice, se pot încerca 5-Fluorouracilul şi TEPA, administrate de preferinţă prin cateterism al arterei mezenterice superioare.

În toate cazurile se asociază o terapie simptomatică de combatere a durerii, a pruritului şi de corectare a anemiei şi a denutriţiei. Pentru calmarea durerii se recurge la Aspirină, pirazolonice, Algocalmin, Glifanan, Baralgin, pentazocină şi la nevoie Mialgin de 3—4 ori pe zi. Pruritul se combate prin drenaj biliar chirurgical (coledoco-jejunostomie), sau prin administrare de cholestyramină (8—12 g/zi) sau metiltestosteron. Pentru corectarea anemiei şi a stării de nutriţie, se administrează sînge, plasmă, albumină umană şi soluţii de aminoacizi.

7.6. BOLILE PARAZITARE

Prof. dr. doc. V. NITZULESCU, dr. A. BELCHIŢĂ

7.6.1. PROTOZOOZE

7.6.1.1. AMIBIAZA DIZENTERIGENĂ

Baze etiologice şi patogenice. Amibiaza intestinală dizenterigenă reprezintă manifestarea clinică a acţiunii patogene a unei entamibe numită *E. histolytica.*

Forma vegetativă a parazitului îmbracă două înfăţişări: 1) una agresivă, patogenă numită şi *Entamoeba histolytica histolytica.* Măsoară 20—40 microni. Produce brusc pseudopode, prin care se deplasează în general într-o singură direcţie bine determinată. Se poate hrăni activ cu hematii. 2) A doua formă, mai mică, duce o viaţă incolină şi poartă denumirea de *Entamoeba histolytica minuta.* Endoplasma sa e intens vacuolizată. Emite pseudopode mai lent, deplasîndu-se încet în direcţii variate. Se hrăneşte cu componente ale conţinutului intestinal. Chisturile (care sînt formele de circulaţie în mediul extern al parazitului) nu sînt produse decît de forma minuta. Ele sînt tetranucleate.

Forma histolytica pătrunde în submucoasa peretelui intestinal, unde produce un abces caracteristic „în buton de cămaşă" şi ulterior ulceraţii larg deschise la suprafaţă.

Baze clinice. Un atac de dizenterie amibiană este caracterizat prin dureri abdominale şi tenesme, însoţite de scaune frecvente şi sanguinolente. Afecţiunea se poate complica prin infecţii microbiene secundare, perforaţia peretelui intestinal, determinarea pe cale sanguină de focare la distanţă (abces amibian hepatic, pulmonar sau cerebral), producerea de psudotumori în peretele intestinal, cu bază alergică (amiboame), precum şi alte tulburări alergice în diverse organe (tulburări oculare, articulare, cardiace).

Tratament. Pentru tratamentul amibiazei intestinale produse de *Entamoeba histolytica* se poate utiliza:

Emetina. Este un alcaloid extras din planta Ipeca şi se utilizează sub forma de clorhidrat. Are un mare grad de toxicitate şi cum se elimină foarte greu, produce efecte toxice cumulative. De aceea trebuie administrată cu multă grijă, iar în timpul administrării este de dorit ca bolnavul să nu facă eforturi fizice şi, pe cît posibil, să rămînă culcat. Se găseşte în fiole, în soluţie de 2%.

Contraindicaţii. Boli de ficat (cu excepţia acelora produse nemijlocit de amibe), boli de rinichi, boli de inimă, graviditatea în orice perioadă. O atenţie deosebită trebuie avută la administrarea emetinei la copii şi la bătrîni.

Modul de administrare. De preferat prin injecţii subcutanate, în mai multe cicluri a cîte 10 zile. Ele se repetă după intervale de cel puţin 6 săptămîni.

Doza necesară se stabileşte în raport cu vîrsta. Pentru întreg ciclul de 10 zile ea nu trebuie să depăşească 0,01 g/kg. Pentru a se obţine o toleranţă mai bună, ciclul de 10 zile se poate diviza în 2 subcicluri separate printr-o pauză de cîteva zile. Ca un exemplu, se poate da unui bolnav cîntărind 70 kg, în primele 5 zile cîte 8 ctg pe zi, iar în cel de al doilea subciclu, cîte 6 ctg pe zi. Cele 2 subcicluri vor totaliza astfel 70 ctg.

Doza zilnică se divide de obicei în 2 prize egale, una dimineaţa şi una seara.

Dozele de emetină prea mici nu numai că nu sînt eficace, dar pot crea în amibe o rezistenţă de natură care să necesite aplicarea unui alt medicament.

Precauţii. Nu se vor utiliza fiole prea vechi. Soluţia trebuie să fie cît mai recent preparată, întrucît eficacitatea se pierde cu trecerea timpului.

Reacţii adverse. Eventualele reacţii adverse trebuie observate cu grijă şi tratamentul se opreşte dacă ele capătă înfăţişarea unei intoxicaţii serioase. Bolnavul poate prezenta o diaree apoasă (sau o intensificare a diareei deja existente), dureri abdominale şi vărsături. Se poate instala oligurie cu albuminurie. Se observă hipotensiune şi tahicardie (peste 90/minut). Fenomenele cardiovasculare se pot agrava prin apariţia de leziuni miocardice, aritmie şi insuficienţă cardiacă mergînd pînă la exitus. Electrocardiograma este în general modificată spre sfîrşitul ciclului de tratament arătînd în special o aplatizare a undei T în toate derivaţiile şi prelungirea intervalelor Q—T şi P—R precum şi aritmia. Ca o agravare a semnelor de intoleranţă pot apărea şi fenomene nervoase ca: polinevrite, sciatică, diminuarea reflexelor tendinoase, pareze.

Este prudent ca la primele semne de intoleranţă să se întrerupă administrarea emetinei cîteva zile, pentru a fi apoi reluată cu doze mai mici.

Acţiunea depresivă şi hipotensoare a emetinei precum şi fenomenele neurotoxice pot fi atenuate prin vitamină B_1 şi B_{12} şi prin 1—2 mg/zi sulfat de stricnină.

2-dehidroemetine este o emetină sintetică care are avantajul unei eliminări mai rapide, ceea ce permite utilizarea de doze zilnice mai ridicate şi de cicluri mai lungi. Doza zilnică poate atinge 120 mg. După Powell şi colab. (1965) această doză administrată 10 zile în şir nu provoacă modificări electrocardiografice mai importante decît poate provoca 0,065 g clorhidrat de emetină de extracţie.

Emetina pe cale orală. 2-dehidroemetina într-un amestec rezinoid poate fi administrată în tablete enterice, care eliberează lent medicamentul. Tabletele sînt dozate a 0,010 g. Două tablete de 3 ori/zi sau 3 tablete de 3 ori/zi (1 mg sau 1,5 mg/kg) sînt bine tolerate. Se administrează în cursul meselor şi nu pe stomacul gol.

Emetina atacă amibele intratisulare și exercită în consecință o acțiune curativă asupra fazelor acută și subacută a dizenteriei amibiene și a complicației sale hepatice. Pentru amibele intracavitare de tipul minuta — care se găsesc în perioadele de cronicizare — este mult mai puțin activă.

Contra formelor de tipul minuta pot fi utilizate așa-numitele amibicide de contact. Dintre ele vom cita Entobexul.

Entobex (phanquinonă). Se începe cu 100 mg pe zi și se crește progresiv pînă la 300 mg/zi. La copil 10 mg/kg/zi. Durata tratamentului — 10 zile. Cura se poate repeta după 7 zile. Produce o colorație închisă a urinii.

Mexaformul se găsește în comprimate și în picături. Comprimatele conțin 20 mg entobex, 200 mg vioform și 2 mg antrenil. Sub formă de picături (pentru copii) este o suspensie apoasă conținînd 80 mg vioform și 8 mg entobex pe 20 picături. Se administrează 5 picături/kg corp fără a se depăși 160 picături/zi sau 3×1 comprimate. Tratamentul nu va depăși 7 zile și se va repeta după o săptămînă.

Intestopanul are o largă utilizare ca antiseptic intestinal dar prezintă și o valoare importantă amebicidă. Adulții și copiii peste 12 ani vor primi 3 capsule a 200 mg pe zi, iar copiii între 6 și 12 ani numai 2 capsule pe zi. Seria de tratament nu va depăși 7 zile.

Furazolidonul (v. giardioza).

Metronidazolul (Flagyl) este un derivat nitroimidazolic. Se găsește în comprimate dozate a 0,25 g și este absorbit repede din tubul digestiv. Acționează atît asupra formelor tisulare, cît și a celor intracavitare intestinale și care tinde azi a le înlocui pe toate cele precedente.

Contraindicatii: discrazii sanguine, tulburări ale sistemului nervos central, afecțiuni hepatice de altă natură decît amibiană, graviditatea (cel puțin în primele 3 luni). În cursul tratamentului se vor evita orice băuturi alcoolice.

Administrarea se face pe cale orală. Pentru a fi eficace în amibiază, sînt necesare doze mari, mergînd pînă la 8 comprimate/zi, 10 zile în șir. La copil 0,035 g/kg 10 zile. Doza zilnică se divide în 3 prize care se administrează după mese.

Reacții adverse: tulburări gastrointestinale (grețuri, vărsături, diaree), cefalee, amețeli, arsuri în regiunea epigastrică și uneori o limbă foarte saburală, insomnie, ataxie. Într-unul din cazurile tratate de noi cu numai 6 comprimate de metronidazol pe zi, 10 zile în șir, bolnavul prezenta o limbă care era nu numai foarte saburală dar și foarte dureroasă. Medicamentul poate provoca o turtire a undei T pe traseele EKG. Pentru a se evita dezvoltarea unei candidoze, este bine a însoți tratamentul cu metronidazol, cu cîte 4 comprimate stamicină pe zi, care vor fi supte.

Recent s-a discutat — pe baza unor experiențe pe *animale de laborator* — posibilitatea că dozele ridicate și prelungite de metronidazol, ar putea exercita un efect mutagen și cancerigen. Pînă în prezent această posibilitate nu a fost confirmată la om.

Medicația locală prin oxid de zinc, dermatol, albastru de metilen va grăbi cicatrizarea leziunilor rectale accesibile.

Regimul alimentar va fi diferit în raport cu caracterul colitei și mai ales al florei microbiene predominante (floră de fermentație sau de putrefacție).

Pentru *tratamentul abcesului amibian* hepatic se pot utiliza injecții cubcutanate de emetină. Emetina poate fi însă înlocuită de clorochină care se concentrează în ficat aproape de 500 de ori mai mult decît în peretele intestinal. Este mai bine tolerată. Se administrează pe cale orală. În primele 2 zile cîte 4 comprimate a 250 mg de fosfat de clorochină (deci cîte 0,600 g clorochină bază). Se continuă cu cîte 2 comprimate fosfat de clorochină (0,300 g bază), timp de 7 zile.

Clorochina nu are acţiune nici asupra ulceraţiilor intestinale, nici asupra altor localizări tisulare. Se poate asocia cu emetina şi un antibiotic cu spectru mai larg, ca eritromicina. Eritromicina se concentrează în ficat şi este excretată prin bilă într-o concentrare de 30 de ori mai mare decît în serul sanguin.

Atunci cînd în abcesul amibian, în ciuda tratamentului medicamentos administrat, durerile şi febra persistă, se va trece la *tratamentul chirurgical*. Se aspiră colecţia purulentă cu un trocar cu calibru mare, iar în locul puroiului extras se introduce prin acelaşi trocar, fie o soluţie de chinină fie, de preferinţă, 6—12 ctg. emetină în 100 ml ser fiziologic (Rogers) sau fosfat de clorochină 0,20 g în 20 ml ser fiziologic. În cazurile mai grave, se poate trece la deschiderea chirurgicală a abcesului.

Profilaxie. Materiile fecale ale purtătorilor de chisturi tetranucleate, caracteristice *Entamibei histolytica*, trebuie inactivate prin crezol, sulfat de cupru 5% sau lapte de var proaspăt preparat, timp de 2 ore. Se va evita contaminarea cu materii fecale a apei şi a solului. În general în procesul transmisiunii sînt incriminate mîinile murdare. O atenţie deosebită trebuie acordată celor care manipulează alimente. Dacă sînt găsiţi infestaţi, ei trebuie îndepărtaţi temporar din servicii şi trataţi pînă la negativare.

7.6.1.2. GIARDIOZA

Gardioza este cea mai frecventă protozooză intestinală. Parazitul *Giardia lambli* este localizat în duoden şi jejun. Uneori el se găseşte în număr redus şi poate fi bine tolerat. În cantitate mare poate produce o duodenojejunită. Inflamaţia peretelui segmentului digestiv în care se găseşte parazitul se poate întinde şi la suprafeţe digestive învecinate (stomac, pancreas, vezica biliară şi căile biliare). Poate provoca şi o enterită acută manifestată prin scaune diareice numeroase (10—20 pe zi), alcaline, colorate în galben, galben brun, sau roşcat datorită pigmenţilor biliari. Enterita se poate croniciza. Scaunele se răresc (3—4 pe zi) şi survin în special dimineaţa.

Colonul poate deveni mediu favorabil dezvoltării paraziţilor sub forma lor vegetativă, ceea ce va întreţine procesul inflamator al acestui organ.

În afară de fenomene inflamatoare digestive, *Giardia* poate produce fenomene toxice şi iritative la distanţă, cu răsunet asupra sistemului nervos şi a organelor endocrine.

Tratamentul giardiozei se poate face cu Mepacrină cu Metronidazol, sau cu furazolidon.

Mepacrina (sin. Atebrina, Quinacrina) este un derivat acridinic, prezentat în comprimate (0,10 g), care se administrează pe care orală, după mese, cu apă multă. Este foarte repede absorbită din tubul digestiv şi se acumulează în diferite organe. Eliminarea ei din organism este foarte lentă. Poate exercita o acţiune cumulativă toxică, în special la nivelul creierului şi al ficatului.

Contraindicaţii: boli de ficat, de rinichi, ale sistemului nervos central, surmenajul.

Doza necesară se raportează la vîrstă, astfel: pînă la 1 an, cîte 0,002 g pe fiecare lună de vîrstă şi pe zi, pînă la doza de 0,02 g. După 1 an, cîte 0,02 g pentru fiecare an de vîrstă şi pe zi pînă la 15 ani. După 15 ani şi la adulţi, doza se menţine la 0,30 g pe zi. Tratamentul se poate face 5 zile în şir.

Se obţin astfel procente de vindecare de 70—80. Dar cu posologia de mai sus se pot obţine uneori şi reacţii adverse de o deosebită gravitate, putînd ajunge la exitus, în special atunci cînd există deficienţe hepatice şi în cazuri de surmenaj. S-au semnalat şi psihoze toxice în cursul administrării de mepacrină (în cazuri de malarie), psihoze datorate medicamentului însuşi şi nu infecţiei malarice şi observate în 2—3‰ din cazurile de malarie (Goodman şi Gilman).

Pentru evitarea acumulării în organism a medicamentului peste un anumit prag — încă neprecizat —, V. Nitzulescu şi colab. au propus în 1962 administrarea mepacrinei în mod discontinuu (o zi de tratament urmată de 2 zile de pauză). Ciclul de tratament se prelungeşte atunci la 13 zile.

Se permite astfel ca în zilele de pauză să se elimine o parte din mepacrina administrată anterior şi se evită acumularea ei peste pragul care ar putea fi nociv. Ficatul este mai cruţat. Icterul care se notează deseori în cursul ciclului neîntrerupt de 5 zile, nu se mai produce decît foarte rar şi chiar atunci se mărgineşte în general doar la o paloare a feţei şi mai ales în jurul gurii. Întreruperile intervenite nu scad întru nimic eficacitatea medicamentului. Dimpotrivă vindecările pot să se ridice pînă la 90%.

Metronidazolul, medicamentul utilizat şi în amibiază, s-a arătat în 1961, la introducerea lui de către J. Schneider în tratamentul giardiozei, ca un medicament foarte eficace. Cu timpul s-a constituit o oarecare rezistenţă a giardiilor la acest medicament, care ne obligă la mărirea dozelor anterioare. Azi — cel puţin la noi — nu se mai pot obţine rezultate mulţumitoare, dacă doza zilnică nu atinge la adult cel puţin 4 comprimate pe zi şi ciclul de tratament nu e prelungit la 10 zile. Pentru copil, sînt necesare doze de cel puţin 2—2,5 ctg/kg pe zi — 10 zile în şir.

Eficacitatea tratamentului giardiozei cu metronidazol poate fi crescută prin administrarea în acelaşi timp şi de stamicină, în aceleaşi doze zilnice şi durată de administrare ca şi metronidazolul. Stamicina posedă pe lîngă valoarea sa antifungică — bine cunoscută — şi o importantă acţiune giardicidă.

Fasigyn. Este tot un derivat imidazolic cu o formulă chimică apropiată de aceea a metronidazolului. Are asupra acestuia avantajul că pînă în prezent nu s-a produs în paraziţi o rezistenţă, aşa că poate fi administrat în doze mai mici şi pe o durată mai scurtă, de numai 7 zile. Pentru adult se pot da 300 mg pe zi, în 2 prize a cîte 150 mg, timp de 7 zile, iar pentru copii — 5—6 mg/kg/zi, pe aceeaşi durată de 7 zile.

Furazolidonul este un al patrulea medicament utilizabil în giardioză. Acest medicament poate fi utilizat şi împotriva formelor minuta ale dizenteriei amebiene. Este un derivat de nitrofuran, se resoarbe repede prin pereţii intestinali şi se elimină prin bilă (Twiss şi colab.). Se găseşte sub formă de comprimate dozate a 100 mg (pentru adulţi) şi a 25 mg (pentru copii). Pentru adulţi se dă în cantitatea de 400 mg pe zi (divizat în 4 prize) iar pentru copil în doza de 7 mg/kg/zi. Durata tratamentului este de 7 zile.

Furazolidonul are o slabă acţiune de inhibare a monoaminooxidazei (IMAO). De aceea este bine a se exclude din dieta alimentară în timpul tratamentului şi cel puţin 2 zile după aceea alimentele care conţin tiramină, cum sînt brînzeturile fermentate şi iaurtul precum şi unele medicamente cum sînt simpatomimeticele ca amfetamina şi efedrina, unele sedative, antihistaminice, tranchilizantele şi neurolepticele pe care le potenţează (V. Stroescu).

Tratamentul combinat metronidazol şi furazolidon. V. Nitzulescu şi Arghir Popescu au preconizat, în 1980, tratamentul combinat — metronidazol şi furazolidon — în care ambele medicamente sînt date în doze mai reduse decît acelea în care ar trebui administrate singure şi pe durată mai redusă. Metronidazolul se dă în doza de 2 ctg/kg/zi la copil şi 3 comprimate/zi la adult iar furazolidonul în doza de 5 mg/kilocorp şi 3 comprimate pe zi la adult, într-un ciclu de tratament de numai 5 zile. Cele două medicamente acţionează sinergic şi se potenţează reciproc.

Combinarea metronidazolului cu eritromicina propionil. Metronidazolul se dă în doza de 2 ctg/kg/zi iar eritromicina în doza de 1 g/zi la adult şi 30 mg/kg/zi la copil.

Atît combinarea de mai sus a metronidazolului cu furazolidonul cît şi aceea cu eritromicina dau rezultate terapeutice foarte mulţumitoare.

7.6.1.3. TRICHOMONAZA INTESTINALĂ

Este produsă de prezenţa şi înmulţirea în tubul digestiv a parazitului *Trichomonas intestinalis.*

Pentru înlăturarea acestei parazitoze noi am obţinut foarte bune rezultate şi cu *Intestopan Sandoz*, care conţine pe comprimat 200 mg broxichinoleină şi 40 mg brombenzoxaldină. Cele două produse lucrează sinergic, potenţîndu-se reciproc. Se administrează după mese. Pentru un adult doza este de 3 ori pe zi cîte 2 comprimate. Pentru copil, pe zi cîte un comprimat pentru fiecare 10 kg greutate. Ciclul de tratament nu trebuie să depăşească 6—10 zile.

Metronidazolul, în dozele şi durata de administrare arătate mai sus pentru giardioză, poate da rezultate excelente.

7.6.1.4. BALANTIDIOZA

Balantidioza este o afecţiune dizenterigenă produsă de un parazit ciliat — *Balantidium coli* — care ca şi amiba dizenterică trăieşte în intestinul gros. Dizenteria balantidiană se caracterizează prin scaune mai mult sau mai puţin numeroase, bogate în mucus şi striuri de sînge. Ele sînt apoase, alcaline, rău mirositoare şi cuprind pe lîngă substanţe alimentare rău digerate, puroi şi sfacele de mucoasă. Bolnavul acuză dureri abdominale în bară, caracteristice spasmelor colonului transvers şi tenesme, datorate unei rectite care se asociază cu inflamaţia colonului. Boala poate prezenta o mortalitate ridicată.

În această parazitoză se pot obţine vindecări cu doze reduse de oxitetraciclină (teramicină), sau cu clortetraciclină (aureomicină): 0,400 g/zi, 10 zile în şir (V. G. Hamţov).

Rezultate foarte bune pot fi obţinute şi cu Metronidazol, în doze mari (8 comprimate a 0,250 g pe zi), 10 zile în şir.

7.6.2. NEMATODE

7.6.2.1. ASCARIDIOZA

Tratamentul ascaridiozei se va face cu piperazină, cu levotetramizol sau cu pamoat de pyrantel.

Piperazina. Se utilizează atît în forma de hexahidrat, cît și în cea de diferite săruri formate cu diverşi acizi, ca fosfatul, clorhidratul, citratul, sulfatul, malatul, sebacatul sau adipatul de piperazină.

În farmaciile noastre se găsește sub numele de *Nematocton*, atît sub formă de sirop, ca hidrat, cît și sub forma de comprimate, ca adipat. Soluția 10% din Nematocton sirop conţine 0,65 g hidrat de piperazină pe 5 ml (o linguriță), iar soluția 20% conţine 1,30 g pe linguriță. Hidratul de piperazină în soluţie siropoasă nu este însă stabil. Eficacitatea sa scade cu timpul. De aceea este necesar fie ca produsul să fi fost cît mai proaspăt preparat, fie să-l ordonăm noi înşine pe rețetă magistrală, în dozele arătate mai jos. Adipatul de piperazină (Nematocton comprimate) este condiționat în tablete dozate a 0,30 g (în ele piperazina este stabilă).

Modul de acțiune. Piperazina blochează legăturile neuromusculare ale viermelui și îl paralizează, dar paralizia este reversibilă. Viermele paralizat este eliminat prin contracțiile peristaltice intestinale. Purgativul nu este necesar. Un purgativ poate totuși antrena și unii viermi incomplet paralizați.

Contraindicații: tulburări renale și hepatice, tulburări nervoase, primul trimestru al gravidității. Sînt necesare înainte de tratament analiza urinii și testele de disproteinemie. În timpul tratamentului este bine să se reducă cantitatea de sare din alimentaţie.

Modul de administrare. Noi recomandăm administrarea după mese, în 3 prize în cursul zilei. Pentru hidratul de piperazină doza zilnică trebuie să corespundă la 0,075 g/kg, fără a depăşi 2 g la copil și 3 g la adulți. Doza zilnică se repetă la fel 5 zile în şir. Pentru adipatul de piperazină (în comprimate) se poate folosi posologia recomandată de Reardon și anume: pentru copii pînă la 6 ani, atîtea comprimate a 0,30 g cîți ani are copilul; copiii peste 6 ani și adulții vor primi 6 comprimate pe zi (1,80 g). Doza zilnică se repartizează în 3 prize. Ciclul de tratament se urmează la fel 5 zile.

Reacții adverse: tulburări nervoase, renale și cutanate.

Tulburările nervoase survin în general la persoane care au avut în trecut tare nervoase și mai ales dacă doza administrată este mai mare decît cea arătată mai sus. Persoanele care au avut convulsii epileptiforme sau automatism ambulatoriu pot reactiva crizele în cursul tratamentului. Dar și persoane fără antecedente patologice nervoase și cărora li s-au administrat dozele normale, pot prezenta tulburări electroencefalografice (Betteken). Unii autori sugerează administrarea de vitamină B_1 și B_6, precum și de acid fosforic, pentru prevenirea acestora. Alți autori incriminează o funcționare deficientă a rinichilor, care nu permite eliminarea suficientă a medicamentului.

Cînd dozele de piperazină au fost depăşite, pot apărea mioclonii, tendință de cădere într-o parte, tulburări de vedere, somnolență cu abolirea reflexelor, slăbiciune musculară, meningism.

Tulburările renale (în caz de supradozaj) se manifestă prin hematurie, prezență de mucus și cilindri hialini. Apariția lor impune un regim alimentar fără sare. Un asemenea regim trebuie instituit de la început, în cazurile în care se cunoaşte o atingere renală. În urină, poate apărea şi o urobilinogenurie trecătoare (Burgstädt).

Tulburările cutanate constau în prurit, edeme şi urticarie (manifestări de alergie), uneori putînd merge pînă la edem Quincke. Sînt din fericire rare şi pot fi ameliorate cu antihistaminice.

Eficacitatea piperazinei în ascaridioză este în jurul procentului de 80%.

Levotetramizolul (Levamizol, Decaris, Solaskil) a fost introdus relativ recent în terapia antihelmintică (1966).

Acţionează asupra viermilor pe cale enzimatică, tulburînd metabolismul glucidelor prin inhibarea activităţii succinatdehidrogenazică a musculaturii ascarizilor. Aceştia sînt paralizaţi după un foarte scurt contact cu medicamentul. Eliminarea lor se face prin peristaltismul intestinal. Ea se poate continua pînă la a 5-a zi după tratament. Cei mai mulţi viermi se elimină morţi. Alţii păstrează încă mişcări, care încetează curînd. Unii dintre ascarizi, care după 7 zile de la tratament rămîn încă vii şi capabili de a depune ouă, sînt totuşi sortiţi pieirii şi mor în cursul zilelor sau săptămînilor următoare. În consecinţă controlul coproparazitologic realizat după 30 zile de la tratament dă rezultate mai exacte asupra eficacităţii pe care a avut-o medicamentul (Claude Bouyer).

Contraindicaţii. Nu au fost menţionate. A fost bine tolerat în cazuri de glomerulonefrită şi într-un sindrom nefrotic (Gentilini şi colab.). Socotim totuşi că este bine să fie evitat în boli renale şi hepatice avansate. Rămîne totuşi deschisă problema unei teratogenii posibile în primul trimestru al sarcinii, în care este bine ca medicamentul să fie evitat.

Modul de administrare. În priză unică, într-o singură zi, după masă. Noi preferăm la jumătate de oră după micul dejun de dimineaţă. Nu se administrează purgative nici înainte nici după medicament. Nu se va administra levamizolul simultan cu produse lipofilice, ca tetraclorura de carbon sau de etilen, oleul de chenopodiu, cloroformul, sau eterul sulfuric.

Doza necesară este pentru copil 2,5—5 mg/kg şi pentru adult 150 mg.

Reacţiile adverse sînt în general rare şi puţin importante. Ele pot consta din greaţă, ameţeli şi vărsături. De obicei nu apar la doze inferioare de 0,004 g/kg (Sherb). S-au mai citat ca fenomene secundare cefalee, anorexie, salivaţie abundentă, dureri abdominale.

Rezultatele terapeutice depăşesc în ascaridioză pe cele obţinute prin piperazină. Vindecările după un prim tratament pot ajunge la 90%, iar cazurile nevindecate se pot vindeca 100% cu un al doilea tratament. Levamizolul este însă mult inferior piperazinei în oxiuriază — boală adesea asociată ascaridiozei.

Pamoatul de pyrantel (Combantrin) este al 3-lea medicament eficace în ascaridioză. Acţionează asupra nematodelor provocînd o blocadă neuromusculară, dar printr-un mecanism opus aceluia realizat de piperazină. Acţionînd prin mecanisme antagoniste, cele 2 medicamente nu trebuie administrate împreună. Este prezentat sub numele de Combantrin, în comprimate şi suspensie. Un ml suspensie conţine 50 mg bază — deci o linguriţă (5 ml) va conţine 250 mg bază. Tabletele conţin 125 mg şi 250 mg. Ele se sug, sau se sfarmă în gură.

Contraindicaţii nu au fost precizate. Medicamentul este bine tolerat şi a putut fi administrat fără consecinţe negative, în cazuri de hepatită cronică, sau de glomerulonefrită acută. Există totuşi rare observaţii în care s-a notat creşterea transaminazelor glutamic-oxalacetice, cu revenire la normal peste 7 săptămîni. Această creştere nu a fost confirmată în cercetări ulterioare făcute de alţi autori. Este bine totuşi să se supravegheze atent administrarea Combantrinului la persoane cu un ficat deficitar. De asemenea pînă la noi cercetări nu trebuie administrat în primul trimestru al gravidităţii.

Modul de administrare: de preferinţă dimineaţa la o jumătate de oră după micul dejun. Nu este necesară nici o pregătire a bolnavului. Nu se dau purgative nici înainte, nici după medicament.

Doza necesară poate fi calculată pe ani de vîrstă, sau pe greutate corporală.

Posologia raportată la vîrstă este următoarea: între 6 luni şi 2 ani o jumătate linguriţă suspensie, sau o jumătate tabletă a 0,250 g; între 2—6 ani: o linguriţă suspensie, sau o tabletă a 0,250 g; între 6—12 ani 2 linguriţe suspensie, sau 2 tablete a 0,250 g; peste 12 ani şi adulţii 3 linguriţe suspensie, sau 3 tablete a 0,250 g. Sub 3 ani tabletele trebuie în prealabil pisate.

Doza necesară în raport cu greutatea corporală se va calcula la 0,010—0,011 g/kg. Noi nu recomandăm însă o depăşire a cantităţii de 0,750 g pentru adult, chiar şi pentru persoanele cîntărind peste 85 kg, pentru care casa producătoare indică 4 linguriţe suspensie, sau 4 comprimate a 0,250 g.

Dintre cele 2 moduri de a calcula doza necesară, credem că este de preferat a alege pe acela care se raportează la greutatea corporală.

Reacţii adverse: rareori diaree, greaţă şi vărsături, uneori crampe abdominale şi cefalee; ele sînt totdeauna uşoare şi repede trecătoare.

Eficacitatea în ascaridioză poate să depăşească 95%. Ca şi în cazul levamizolului, unii ascarizi lezaţi de către medicament pot să moară şi să fie eliminaţi mult mai tîrziu (Rim şi Lim, 1972; Dessowitz). În consecinţă, controlul valabil trebuie făcut după 6 săptămîni.

Pamoatul de pyrantel depăşeşte piperazina în tratamentul ascaridiozei. El este pe cale de a înlocui şi tetramizolul, atît prin faptul că realizează un procent de vindecări mai ridicat, dar şi prin aceea că este tot atît de valoros şi în oxiuriază (adesea asociată cu ascaridioza).

7.6.2.2. OXIURIAZA

Oxiuriaza (Enterobioza), boală cu auto- şi heteroinfestare, şi cu largă răspîndire, mai ales în colectivităţile de copii, se manifestă prin tulburări digestive, nervoase şi alergice locale (prurit anal şi nazal).

Tratamentul oxiuriazei se poate face cu: piperazină (Nematocton), pamoat de pirviniu (Vermigal), pamoat de pyrantel (Combantrin) şi cu mebendazol (Vermox).

Piperazina (Nematocton). Se pot utiliza ca şi în tratamentul ascaridiozei atît hidratul cît şi adipatul de piperazină. Cum tratamentul se face într-un ciclu de 7 zile hidratul trebuie utilizat într-o doză mai redusă, adică 0,06 g/kg/zi. Adipatul se va administra tot după posologia preconizată de Reardon — adică un comprimat pe an de vîrstă pe zi pînă la 6 ani şi 6 comprimate pe zi peste 6 ani şi la adult, dar numai 5 zile în şir. Administrarea se face după mese, în 2 sau 3 prize pe zi. Tratamentul se va repeta la fel peste 2 săptămîni.

Cu acest tratament de 5 zile se poate ajunge la un procent de vindecări de 94% (R. Cuvier). Pentru precauţii şi reacţii adverse vezi la ascaridioză.

Pamoatul de pirviniu (Vermigal, Vanquin) este condiţionat în suspensie 1%, în flacoane de 25 ml (5 linguriţe). O linguriţă de Vermigal (5 ml) conţine 50 mg pamoat de pirviniu.

Contraindicaţii: boli de rinichi şi ficat. Se va interzice expunerea la soare, cîteva zile după tratament, a celor care au luat pamoat de pirviniu (Reidenberg, 1962).

Modul de administrare. Se va administra după masă. Noi îl administrăm la jumătate de oră după micul dejun. Nu se va da purgativ nici înainte, nici după medicament.

Doza necesară şi mersul tratamentului. Se pot obţine rezultate excelente printr-un ciclu de 7 zile. În fiecare din aceste 7 zile se va da în doză unică de 0,002 g/kg. Se poate utiliza şi ceea ce a fost numit „tratamentul fulger", constînd dintr-o singură zi de tratament, în care doza va fi de 0,005 g/kg, ceea ce corespunde la o linguriţă suspensie, pentru fiecare 10 kg a bolnavului. Nu se va depăşi însă doza de 6 linguriţe, chiar pentru bolnavi depăşind în greutate 60 kg. Formele tinere de oxiuri rezistă acestui tratament şi este necesar ca peste două săptămîni să revenim cu un al doilea tratament asemănător, pentru distrugerea şi a acestor forme care s-au maturat între timp (J. Roman).

Înainte de administrare, flaconul cu suspensie trebuie bine agitat. Noi recomandăm însă să nu se aplice de la început doza întreagă, ci numai o doză de 2,5 mg/kg, pe care o repetăm în 2 dimineţi consecutive. După o săptămînă, dacă nu au apărut tulburări, trecem la o a 3-a zi de tratament, de data aceasta cu doza întreagă de 5 mg/kg. Peste alte două săptămîni se face şi al patrulea tratament, tot cu doza întreagă de 5 mg/kg.

Reacţiile adverse cel mai frecvent întîlnite sînt greaţa şi vărsăturile. Acestea apar la 1—2 ore după ingerarea medicamentului. Se mai poate întîlni o stare generală nedefinită de rău şi cefalee.

Rezultatele terapeutice depăşesc 95% vindecări.

Pamoatul de pyrantel (Combantrin) dă rezultate deosebit de mulţumitoare în oxiuriază. Procentele de vindecări în oxiuriază variază în limite mici, dar aproape întotdeauna depăşesc 90%. Ca şi în ascaridioază, unele cazuri rămase încă pozitive la un control prea apropiat s-au negativat la controalele ulterioare.

Doza de Combantrin utilizată este de 10—11 mg/kg. Pamoatul de pyrantel nu este inferior pamoatului de pirviniu şi cum posedă faţă de acesta avantajul unei toleranţe mai bune, precum şi acela că nu pătează rufăria, este probabil că va reuşi să-l înlocuiască în practica medicală curentă.

Mebendazol (Vermox) este al 4-lea medicament utilizabil în oxiuriază. Noi utilizăm 4 comprimate de Vermox, din care 2 în ziua întîia de tratament şi două în ziua a treia, luate în zilele respective unul dimineaţa înainte de micul dejun şi unul seara tîrziu, la culcare.

Precauţii şi tratamente auxiliare în oxiuriază. Pentru evitarea reinfestărilor, care se pot produce cu mare uşurinţă, se recomandă, pe cît posibil, tratarea întregii familii, sau cel puţin a tuturor copiilor care convieţuiesc împreună, atunci cînd unul din ei se dovedeşte a fi infectat. Pe de altă parte, se vor lua măsurile igienice, care să ferească trecerea ouălor de oxiuri de la un individ la altul, precum și propria reinfestare (spălarea mîinilor cu apă și săpun după părăsirea cabinetului de toaletă, tăierea cît mai scurtă a unghiilor, sub care se pot înmagazina ouă de oxiuri, fierberea și spălarea foarte frecventă a lenjeriei de pat și de corp, sau cel puţin călcarea cît mai frecventă a ei cu fierul de călcat). Cum praful de pe mobile sau de pe prichiciul ferestrelor poate conţine ouă de oxiuri cu larve vii, praful se va şterge cu o cîrpă umedă care se va pune apoi la fiert.

Clismele, care înainte erau insistent recomandate ca un tratament auxiliar în oxiuriază, sînt astăzi părăsite. Ele reprezintă ocazii de răspîndire a ouălor paraziţilor în camera bolnavului și nu aduc un folos real. Dacă totuși se fac, se vor evita soluţiile iritante, cum sînt apa sărată 10—20%, sau decoctul de usturoi și se vor prefera apa curată, sau mai bine soluţia 2% de bicarbonat de sodiu.

Contra pruritului anal se poate utiliza unguentul cu precipitat galben de mercur 2%.

7.6.2.3. TRICHOCEFALOZA

Trichocefaloza (sau Trichiuroza) este o helmintiază digestivă produsă de *Trichocephalus* sau *Trichiurus trichiura*, cu localizare în cec și colon. Parazitul este bine atașat de mucoasa intestinală, în care se fixează prin partea foarte subţiată a corpului său.

Trichocefaloza se tratează cu timol, bemarsal, mebendazol și diclorvos.

Timolul era pînă nu de mult singurul medicament pentru tratamentul trichocefalozei.

Contraindicaţii: afecţiuni renale și hepatice, cardiopatii decompensate, boală ulceroasă, inflamaţii gastrointestinale acute, stare generală deficitară, vîrsta peste 65 de ani și sub 6 ani, graviditatea.

Înaintea începerii tratamentului sînt necesare examene ale urinii și funcţiilor hepatice, pentru a ne asigura de buna funcţionare a rinichiului și a ficatului. Cel puţin 24 de ore înainte de tratament vor fi suprimate din alimentaţie grăsimile și alcoolul.

Mod de administrare. Timolul foarte fin pulverizat, amestecat în cantităţi egale cu lactoză și introdus în capsule amilacee (pulberea medicamentoasă nu trebuie îndesată în capsulă, pentru a se evita formarea de blocuri compacte), se administrează dimineaţa pe stomacul gol.

Doza necesară pe zi este de 0,06 g pentru fiecare an de vîrstă aparentă, pînă la un maximum de 0,80 g pentru copii și 1,2 g pentru adulţi. Această doză zilnică se divide în 3 prize care se iau la intervale de o oră, cu multă apă.

Bolnavul nu mănîncă nimic încă 2 ore după cea de-a 3-a capsulă. Tratamentul se repetă timp de 6 zile.

În seara zilei a 3-a și a zilei a 6-a se va administra un purgativ salin (sulfat de sodiu, 2 g pe an de vîrstă, pentru copii iar pentru adult o doză de 30 g). *Se va evita orice purgativ uleios.*

În tot cursul tratamentului se vor exclude din alimentaţie grăsimile, alcoolul, oţetul, alimentele prea acre, precum și medicamentele ce conţin piramidon.

Fenomene secundare. În condiţii normale nu se citează decît arsuri pe mucoasele digestive. Atunci însă cînd dozele arătate au fost depăşite, sau nu s-au respectat precauţiile care trebuiau să evite solvirea şi absorbirea timolului, se pot produce tulburări nervoase, psihice, digestive, cutanate, renale, circulatorii şi tulburări respiratorii care pot merge pînă la paralizia respiraţiei şi la exitus. Asocierea cu piramidon poate induce peteşii şi erupţii buloase.

Eficacitate. În general viermii prezenţi nu sînt eliminaţi în totalitate printr-un singur ciclu de tratament. După 3 cicluri de tratament, executate la intervale de 10 zile, numărul paraziţilor poate scădea sub acela care impune tratament (2—3 ouă pe lamă la o metodă de concentrare). Cînd am ajuns la acest număr redus de ouă, continuarea tratamentului devine inutilă.

Bemarsalul este un produs arsenical folosit iniţial, sub numele de difetarson, ca un bun oxiuricid. În 1965 C. Junod arată că poate da rezultate excelente şi în trichocefaloză — fapt confirmat ulterior şi de alţi autori, ca şi de V. Nitzulescu şi colab.

Contraindicaţiile sînt aceleaşi ca la toate produsele arsenicale: maladii grave ale ficatului, rinichilor, sistemului nervos, cardiopatii decompensate, boala ulceroasă, tuberculoza pulmonară, sindroame hemoragice, tulburări auditive şi vizuale, dermatite generalizate, constipaţia rebelă, unele boli endocrine, ca diabetul şi boala Addison, menstruaţia şi graviditatea (Podispolskaia).

Înainte de tratament se recomandă analiza urinii, testele de disproteinemie, suspendarea oricărei alte medicaţii arsenicale, evitarea alcoolului, a calmantelor şi analgezicelor.

Doza necesară: pentru adult 2 g/zi (4 comprimate). Pentru copii 0,05 g/kg pe zi, ceea ce revine la 1 comprimat pe zi la 1 an, 2 comprimate pe zi la 6 ani, 3 comprimate pe zi la 10 ani. Dozele de mai sus nu trebuie în nici un caz depăşite ci dimpotrivă, ar putea fi diminuate. Noi am avut cazuri de vindecări la adulţi cu numai 2 comprimate/zi, în loc de 4 şi cu trei sferturi de comprimat pe zi la un copil de 1 an, sau cu un comprimat şi jumătate pe zi la 6 ani.

Modul de administrare. Comprimatele se iau în 2—3 prize pe zi, în cursul meselor. Ciclul de tratament durează 10 zile în şir.

Reacţii adverse. În numărul încă mic de observaţii personale cu acest medicament au apărut foarte rar fenomene secundare şi de mică importanţă. Ele au constat din dureri abdominale, dureri lombare şi în hipocondrul drept, vărsături, urticarie. Dintr-un exces de prudenţă întrerupem tratamentul, pentru a-l relua după o zi sau mai multe cu aceeaşi doză, sau cu o doză ceva mai mică, pînă la atingerea a 10 zile de tratament efectiv. La reluare fenomenele nu s-au mai repetat şi bolnavii respectivi s-au negativat. Eficacitatea este foarte ridicată. În 36 de cazuri, după 30 de zile, am obţinut un procent de vindecări de 94,44%.

Mebendazolul (Vermox). Este un medicament nou deosebit de promiţător. Acţionează asupra nematodelor prin inhibarea absorbţiei glucozei, cu scăderea consecutivă a glicogenului şi a producerii de ATP (Van den Bossche, 1971).

Contraindicaţii nu sînt cunoscute, decît administrarea în primele 3 luni ale graviditäţii.

Modul de administrare. Comprimatele se înghit direct cu puțină apă, sau pot fi mestecate în gură. Ele se administrează dimineața înaintea de micul dejun și seara tîrziu, la culcare.

Doza necesară este de 200 mg/zi (două comprimate), 3 zile în șir, indiferent de vîrsta sau de greutatea pacientului începînd de la vîrsta de 2 ani.

Reacțiile adverse sînt fără importanță.

Eficacitatea variază după autori între 74—98 %. Noi am obținut vindecarea tuturor cazurilor pe care le-am tratat. Este de remarcat că și în cazul mebendazolului unii bolnavi tratați se negativează ceva mai tîrziu, așa încît un control valabil trebuie făcut la 30 de zile după tratament.

O importantă calitate a acestui medicament este că are o acțiune ovicidă. Ouăle eliminate de trichocefali la bolnavii în curs de tratament arată, chiar după a 2-a zi, deformări și o incapacitate de dezvoltare ulterioară, care se accentuează în zilele următoare de tratament (Wagner și colab.).

Diclorvosul este un insecticid organofosforic, care ca medicament ar putea să capete un loc de frunte în tratamentul trichocefalozei.

Se administrează în doză unică înainte de micul dejun și după ce 12 ore bolnavul nu a mai ingerat nici un alt aliment. Nu se dă nici un aliment bolnavului încă 2 ore după administrare. Bolnavii tratați trebuie testați în prealabil pentru depistarea unei alergii la substanțe organofosforice.

Contraindicații: afecțiuni renale, hepatice, splenice, nervoase, ale măduvei hematoformatoare.

Există în literatură rezultatele obținute de 2 colective de autori prin tratamentul cu Diclorvos în aceste condiții, în doze de 6 mg/kg și 12 mg/kg — medicamentul fiind administrat în priză unică (A. Cervoni și colab. și A. Pena Chavaria și colab.). Ambele colective menționează rezultate terapeutice deosebit de încurajatoare și anume 85—89% vindecări.

Reacțiile adverse au fost absente, în afară de scăderea colinesterazei, care a revenit la normal după o săptămînă. Cercetările realizate asupra Diclorvosului în trichocefaloză sînt încă în număr prea redus pentru a se putea trage concluzii valabile.

Oxantel. Este un medicament nou, încă în curs de cercetare clinică. El se dovedește însă a fi cu deosebire eficace în trichocefaloză în doză de 10—15 mg/kg/zi, în curs de 2—3 zile. Nu are eficacitate în ascaridioză. O combinare a oxantelului cu pyrantelul este eficace nu numai în trichocefaloză dar și în oxiuriază și în ankilostomidoză (Raport tehnic O.M.S. 666 1981).

7.6.2.4. ANKILOSTOMIDOZA

Ankilostomidoza este boala provocată de prezența fie a prazitului *Ankilostoma duodenale* fie a parazitului *Necator americanus*, fie a ambilor paraziți care fac parte din aceeași familie, a ankilostomidelor. Acești paraziți se fixează în intestinul subțire cu capsula lor bucală și sug sînge provocînd astfel o anemie importantă. Gradul anemiei depinde de numărul paraziților și de rezervele de fier ale gazdei.

Două medicamente au astăzi utilizarea cea mai largă în combaterea acestei boli; hidroxinaftoatul de befeniu și tetraclorura de etilen.

Hidroxinaftoatul de befeniu (Alcopar, Naftamon). Este un derivat de amoniu cuaternar.

Este practic lipsit de contraindicaţii. Poate fi administrat şi în cursul unei stări generale, deficitare, şi la copii foarte mici, cu o foarte pronunţată anemie şi hipoproteinemie. Este totuşi de evitat în ulceraţii gastrointestinale (cu excepţia acelora provocate de ankilostomide) şi în cursul gravidităţii. Este uşor hipotensiv.

Mod de administrare. Nu se dau purgative nici înainte, nici după medicament şi nu este necesar un regim alimentar special. Doza necesară este de 2,5 g bază (conţinutul unui plic de Alcopar), indiferent de greutatea şi de vîrsta bolnavului, începînd cu vîrsta de 2 ani şi cu greutatea de 10 kg. Sub această vîrstă şi greutatea se va administra jumătate din doză, adică 1,25 g befeniu bază. Un copil de 40 zile a tolerat bine 0,83 g befeniu bază (C. Lambotte).

Administrarea se face în priză unică pe stomacul gol sau la jumătate de oră după micul dejun (aşa cum procedăm noi). Pentru a corecta gustul prea amar, se dă cu apă îndulcită cu zahăr. Tratamentul poate fi repetat la fel 2—3 zile în şir. Ciclul de tratament poate fi repetat după 10 zile.

Fenomene secundare: greaţă, urmată sau nu de vărsături, uneori cefalee, ameţeală, dureri abdominale şi o diaree care poate începe la 2—3 ore după administrare şi dura toată ziua.

Alcoparul este mai activ în ankilostomidoză decît în necatoroză. Viermii se pot elimina mai multe zile după ciclul de tratament.

Tetraclorura de etilen (Didakène). Se prezintă ca un lichid incolor, neinflamabil, insolubil în apă şi solubil în alcool.

Precauţii. Contactul cu aerul poate altera produsul, favorizînd dezvoltarea de fosgen (care este foarte toxic). Se va utiliza un produs cît mai proaspăt preparat şi bine conservat în flacoane bine astupate şi ferite de căldură.

Contraindicaţii: ulcerul gastric şi duodenal, boli de ficat, de plămîni şi de rinichi avansate, constipaţia rebelă, graviditatea şi lactaţia, anemie şi hipoproteinemie accentuată. O altă contraindicaţie este dată de ascarizii concomitenţi, care pot căpăta o tendinţă la eratism şi care trebuie trataţi în prealabil.

Modul de administrare. Nu se vor ingera grăsimi şi alcool, cel puţin 24 de ore, sau chiar 48 de ore înainte şi după tratament. Seara înainte de tratament bolnavul va lua o masă uşoară. Medicamentul se administrează în dimineaţa următoare pe stomacul gol. Nu este necesar purgativ înainte sau după medicament.

Doza necesară este 0,1 mg/kg — pînă la un maxim de 5 ml, Didakènul se găseşte în capsule de gelatină conţinînd 1 ml. Dozele mai mici de 1 ml se extrag din capsulă cu o seringă. Capsulele se ingeră cu apă la intervale de 5—10 minute. Cantităţile sub 1 ml se introduc în julep gumos, sau în apă, cu 2 picături de Tween 80.

Bolnavul va rămîne în pat toată dimineaţa. El nu va primi în tot acest timp decît apă. În nici un caz nu va face eforturi fizice.

Tratamentul se poate repeta de mai multe ori, la intervale de cîte 4 zile. Viermii se elimină în curs de 2—3 zile, după administrarea medicamentului.

Fenomene secundare: greaţă, vărsături, dureri abdominale, cefalee şi uneori o stare de ebrietate cu euforie şi agitaţie. Alteori (mai rar) o stare comatoasă, cu abolirea reflexelor şi mioză pupilară. Această stare survine la jumătate pînă la o oră după ingestia medicamentului, poate dura 2 ore şi necesită intervenţia cu analeptice. Este de dorit în consecinţă ca bolnavul să rămînă în supraveghere atentă în această perioadă după medicaţie.

Eficacitate. Tetraclorura de etilen este mai activă în necatoroză decît în ankilostomiază.

Nici unul din aceste 2 medicamente nu este capabil să elimine — printr-un singur tratament — întreaga masă a paraziţilor. Procentul eliminării paraziţilor creşte pe măsura repetării tratamentului, la intervale de 4 zile.

Tetraclorura de etilen are — pentru tratamentele de masă — avantajul că este mult mai ieftină. Dar numărul mai mare de contraindicaţii şi toxicitatea mai ridicată, precum şi posibilitatea producerii stării comatoase ne fac a da preferinţă befeniului (Alcoparului).

Alte 3 medicamente, încă în curs de cercetare clinică, concurează cu cele două mai sus expuse la tratamentul ankilostomidozei şi anume: Combantrinul, Mebendazolul şi Diclorvosul.

Pamoatul de pyrantel (Combantrinul). Utilizarea acestui medicament în ascaridioză şi în oxiuriază a fost arătată mai sus. În necatoroză Dessowitz şi colab. (1970) au tratat 43 bolnavi cu doza de 11 mg/kilocorp, 3 zile în şir. Peste o săptămînă 36 din ei erau negativaţi, deci în procent de 83,7%. Peste 6 săptămîni, 9 din 10 dintre acei care fuseseră găsiţi negativi se menţiunea negativi în continuare.

Pe de altă parte Hsien-Chen Hsieh şi Eng-Rin Chen au tratat o singură zi cu Combantrin, 10 mg/kilocorp, 35 bolnavi de ankilostomiază şi au negativat, la un control după 4 săptămîni de la tratament, 32 adică 91%, precum şi 21 bolnavi cu necatoroză şi au negativat 15, adică 71%.

Mebendazolul, medicament expus mai sus la tratamentul trichocefalozei, a arătat în puţinele cercetări făcute şi în ankilostomidoză rezultate foarte încurajatoare în doza de 200 mg pe zi, 3 zile în şir, sau 100 mg pe zi, 6 zile în şir. Cercetările sînt încă în curs.

Diclorvosul utilizat în trichocefaloză a fost folosit şi în ankilostomidoză pe un număr încă restrîns de cazuri, arătînd o mare eficacitate 85—100% vindecări.

Rămîne de văzut dacă şi într-o utilizare mai largă va continua să dovedească aceeaşi bună toleranţă şi o aceeaşi eficienţă.

Tratamentul auxiliar în ankilostomidoză. Pentru corectarea anemiei care este de obicei hipocromă se vor administra preparate de fier.

7.6.2.5. STRONGILOIDOZA

În cursul parazitării cu *Strongiloides stercoralis* se poate produce fenomenul de autoinfestare endogenă, care poate duce la o înmulţire considerabilă a paraziţilor existenţi. De aceea în combaterea strongiloidozei trebuie să mergem pînă la eliminarea totală a acestor paraziţi, chiar şi atunci cînd ne aflăm în faţa unor manifestări patologice foarte uşoare şi bine tolerate de bolnav.

Vom menţiona, în ordinea valorii lor, 3 medicamente care pot fi utilizate şi anume: tiabendazolul, pamoatul de pirviniu şi violetul de genţiana.

Tiabendazolul (Mintezol). Se prezintă sub formă de comprimate a 500 mg, sau de suspensie conţinînd 1 g pe 5 ml.

Contraindicaţii: sarcina, lactaţia (întrucît se elimină şi prin lapte), precum şi ascaridioza concomitentă, (deoarece poate stimula eratismul unor ascarizi).

Modul de administrare. Nu se administrează pe stomacul gol, ci după mese (dimineaţa, la jumătate de oră după micul dejun şi seara la culcare, după cină). Nu este nevoie de nici o pregătire prealabilă a bolnavului. Nu se dă purgativ nici înainte, nici după medicament.

Doza necesară este 50 mg/kg/zi, divizată în 2 prize, din care prima seara la culcare şi a doua în dimineaţa următoare. Dacă nu s-au produs fenomene secundare importante, se repetă la fel în seara şi în dimineaţa următoare.

Unii autori au preconizat mai mult de 2 zile de tratament (3—5 zile), dar fenomenele secundare cresc o dată cu prelungirea ciclului de tratament.

În calcularea dozei pe kg este bine a ne opri la un maxim de 3 g pe 24 de ore, ceea ce reprezintă 50 mg/kg pentru 60 kg.

Ciclul de tratament de 2 zile se va repeta după 10 zile. Peste 30 de zile, după cel de al doilea ciclu, se poate face un al treilea ciclu asemănător.

Tiabendazolul acţionează vermicid şi foarte curînd după administrarea lui, se pot găsi moarte în materiile fecale femele de Strongiloides.

Reacţii adverse: greaţă, vărsături, dureri abdominale, diaree, anorexie, uneori o stare de buimăceală şi de incordoonare (ceea ce interzice în cursul tratamentului anumite activităţi, cum ar fi conducerea automobilului). Vărsăturile pot fi tratate prin clorpromazină. Assauer a observat şi tulburări vizuale (discromatopsie, diplopie). Reacţiile adverse apar la cîteva ore după ingestia medicamentului şi pot dura 8—10 ore.

Urina poate căpăta în cursul tratamentului un miros particular (ca de sparanghel) şi conţine corpi reducători, care simulează prezenţa glucozei.

Controlul vindecării. Se vor efectua examene coproparazitologice pentru găsirea larvelor rabditoide 7 zile în şir, ţinînd seama de faptul că în eliminarea larvelor rabditoide există unele perioade negative care durează 4—5 zile (Garin şi Despeignes). Este de recomandat ca examenele coproparazitologice să se facă după o uşoară purgaţie, pentru a obţine scaune diareice. Dacă eozinofilia rămîne ridicată, trebuie continuate cu perseverenţă examenele coproparazitologice care permit a regăsi larve rabditoide.

Larva curens (migrans). O complicaţie a strongiloidozei, este apariţia pe piele de cordoane de dermatită liniară, care se deplasează cu o mare viteză şi care sînt produse de larve migratoare în, sau mai degrabă sub piele. V. Nitzulescu a arătat că este vorba de larve rătăcitoare care nu îşi mai pot continua pînă la capăt ciclul lor perienteric şi constituie o formă paraintestinală a strongiloidozei. Aceste larve sînt foarte sensibile la tratamentul cu tiabendazol.

Pamoatul de pirviniu (Vermigalul) care a dat rezultate bune în tratamentul oxiuriazei (după cum am arătat mai sus), a fost utilizat şi în tratamentul strongiloidozei.

Administrarea Vermigalului în doza unică de 5 mg/kg o singură zi, nu dă rezultate satisfăcătoare în strongiloidoză. S-a încercat o mărire a dozei pînă la 35 mg/kg, administrată mai multe zile. Rezultatele obţinute de E. Wagner cu asemenea modalităţi de tratament sînt interesante, dar nu credem că mulţi bolnavi pot tolera atare cantităţi, fără fenomene secundare foarte serioase. Socotim mai demne de interes cercetările în care s-a păstrat doza zilnică de 5 mg/kg, dar s-a prelungit administrarea ei într-un ciclu de 5—7 zile. Noi propunem totuşi o urcare a dozei, dar numai la 10 mg/kg (dacă fenomenele secundare o permit), 5 zile în şir, iar dacă fenomenele secundare continuă să o permită, ciclul să poată fi prelungit la 7 zile. În cursul tratamentului bolnavii nu vor fi expuşi la razele solare directe (Reitenberg). Peste 30 de zile s-ar putea relua un nou ciclu asemănător.

Violetul de genţiana (Oxiuran). Nu vom recurge la acest medicament în strongiloidoză decît în cazurile în care nu dispunem de Tiabendazol, şi întîmplător, nici de Vermigal.

În ceea ce priveşte modul de administrare a violetului de genţiana în strongiloidoză, un fapt nou faţă de datele arătate mai sus la tratamentul oxiuriazei, îl constituie posibilitatea de a fi administrat şi sub formă de soluţie prin sondă în duoden, ceea ce constituie un avantaj faţă de drajeurile care fiind enterosolubile eliberează medicamentul în intestin, uneori mai distal decît este nivelul la care se găsesc femelele de *Strongiloides stercoralis*. În acest scop se prepară din drajeuri o soluţie 1% în apă. Cantitatea de soluţie ce va fi instilată prin sondă unui adult este de 25 ml (deci 0,25 g violet de genţiana). Pentru copii se instilează cantităţi corespunzătoare vîrstei (cîte 1 ml de fiecare an de vîrstă). Introducerea soluţiei prin sondă va fi cît se poate de lentă, pentru ca substanţa să impregneze cît mai bine mucoasa duodenală. Se fac cel puţin 5 asemenea tubaje, separate prin pauze de 2—3 zile. În cursul pauzelor se va continua tratamentul cu drajeuri enterosolubile de Oxiuran, în doze pentru adulţi în drajeuri de 0,025 g iar pentru copii atîtea drajeuri de 0,010 g cîţi ani are copilul. Se iau cu apă îndulcită cu zahăr. Nu se dau sub vîrsta de 3 ani.

Unii autori au propus în o hiperinfestare cu *Strongiloides stercoralis* introducerea violetului de genţiana prin injecţii intavenoase. Soluţia necesară — de o preparaţie dificilă este foarte greu tolerată intravenos. Nu recomandăm utilizarea acestor injecţii intravenoase care nu pot fi făcute decît în spital, sub strictă supraveghere medicală.

7.6.2.6. TRICHINELOZA

Prima fază a trichinelozei se caracterizează în primul rînd prin tulburări de natură toxicoalergică de o intensitate variată, în raport cu volumul de infestare. Tulburările se pot manifesta în cele mai variate organe, realizînd o simptomatologie proteiformă prin care pot fi simulate numeroase alte boli. Nu rareori diagnosticul a fost eronat, boala fiind confundată cu febra tifoidă, cu gripa, precum şi cu diverse afecţiuni neurologice, sau cardiace.

Pentru combaterea manifestărilor toxicoalergice din prima fază a bolii se vor administra pe rînd cortizon şi ACTH. Iată unele exemple de aplicare a acestui tratament hormonal:

M. Balş şi Botgros încep prin administrarea de cortizon 300 mg/zi 3 zile şi scad apoi treptat doza, într-un ciclu de 20 de zile, urmate de cîteva zile cu ACTH.

V. T. Buşilă şi I. Vasilescu administrează delta-cortizon 40—50 mg/zi, 6—10 zile, urmat de ACTH 25—50 mg/zi, 2 zile.

Sub efectul cortizonului şi a ACTH-ului, simptomele cele mai grave, ca miocardita, cedează în cîteva ore, durerile musculare se calmează, starea generală se îmbunătăţeşte, eozinofilia scade considerabil, (revine după încetarea administrării) bolnavul devine afebril (H. Galliard).

Ca antiinflamatoare în această primă fază a trichinozei se pot administra şi Fenilbutazon, Indometacin sau Brufen. Ca antialergice se poate utiliza — în lipsa cortizonicelor — Romerganul (E. Lupaşcu şi colab.), efedrina, sau altul dintre antihistaminicele obişnuite.

Tratament ecologic. Potrivit cercetărilor experimentale făcute de Lewis, precum şi de V. Nitzulescu şi colab., ingerarea unor cantităţi mari de glucoză crează un mediu nefavorabil dezvoltării fazei intestinale. În consecinţă, acelora care sînt bănuiţi a fi consumat carne infectantă li se va putea administra cantităţi mari de glucoză.

Un alt produs alimentar care poate fi util îndată după infestare este alcoolul. Larvele de trichinella *in vitro* sînt omorîte de etanol „într-o concentraţie asemănătoare cu aceea care se găseşte în vinul de masă" (Campbell şi Blair, 1974). Potrivit acestor autori şobolani adulţi, cîntărind 250 grame, pot fi total protejaţi prin administrarea de 4 ml etanol 30%. Dar administrarea trebuie făcută foarte aproape de momentul ingerării cărnii infectate.

Tratamentul chimioterapic. Tiabendazolul (Mintezol) reprezintă un medicament eficient în toate stadiile de viaţă ale parazitului şi anume: în stadiul de adulţi tineri (deci în primele zile după infestare) şi în stadiul de adulţi maturi (complet dezvoltaţi); acţionează prin sterilizarea femelelor prezente în intestin. Această acţiune sterilizantă este însă reversibilă şi dispare după încetarea administrării mintezolului (Lindia S. Blair şi W. C. Campbell, 1971). În sfîrşit mintezolul acţionează şi în cursul fazei musculare, putînd omorî o bună parte din larvele închistate.

Pentru a obţine însă bune rezultate cu Mintezol, el va fi administrat într-un ciclu de 5 sau chiar de 8 zile — cu aceleaşi doze zilnice de 50 mg/kg (v. strongiloidoza). Administrarea prelungită poate produce tulburări secundare şi impune individualizarea tratamentului în raport cu toleranţa dovedită de pacient. Ca reacţii adverse pot apare în special ameţeli, o stare generală de rău, cefalee, oboseală, depresiune, tulburări de vedere (discromatopsie, diplopie). Uneori urticarie, care poate fi interpretată şi ca o manifestare toxicoalergică provocată de paraziţii omorîţi. Potrivit părerii lui Assauer, medicamentul nu produce alterări hepatice, renale, sanguine, sau cardiace. Acest autor adaugă că fenomenele secundare nu sînt în raport atîta cu durata tratamentului, cît cu mărimea dozei zilnice, care nu trebuie depăşită (50 mg/kg).

Tiabendazolul poate fi administrat şi concomitent cu corticoterapia, care este necesară pentru ameliorarea manifestărilor alergice şi inflamatorii ale bolii.

Dietilcarbamazina este prezentată sub denumirea de Loxuran, în formă de comprimate a 50 mg. O. Simionescu şi colab. au arătat că în cursul fazei intestinale Loxuranul micşorează numărul femelelor, ceea ce duce inclusiv la o micşorare a numărului de larve capabile a invada musculatura, iar în cursul fazei musculare poate duce la omorîrea larvelor închistate, acţionînd prin mijlocirea leucocitelor. Doza este aceeaşi ca în filarioze, adică 6 mg/kg pe zi, într-un ciclu de 10 zile, care se poate repeta de mai multe ori, după pauze în general de 10 zile. Dar în tratamentul filariozei au fost recent preconizate cicluri mult mai lungi cu aceeaşi doză zilnică. Coudert şi colab. preconizează în loază un ciclu de 28 zile. Credem că o asemenea prelungire a ciclului de administrare se poate realiza şi în trichineloză — sau încă o mărire a dozei zilnice. Această problemă trebuie să fie supusă la noi cercetări clinice.

Tratamentul cu Loxuran va fi rezervat pentru perioada musculară mai tardivă a trichinelozei, în care corticosteroizii nu mai sînt necesari pentru atenuarea fenomenelor toxicoalergice, rezervînd pentru prima perioadă a bolii Mintezolul.

Tratament roborant. Se va administra calciu sub diverse forme (Calciu lactic, Clorocalcin), cu scopul, pe de o parte, de a folosi acţiunea sa antialergică, iar pe de alta de a ajuta formarea şi ulterior îngroşarea capsulelor în care se găsesc închistate larvele. De asemenea se vor administra vitamine (C, A+D, B_2 şi B_6).

Cordul va fi susţinut prin medicamente indicate în raport cu rezultatele electrocardiogramei şi se vor trata simptomatic şi celelalte manifestări clinice. Bolnavul va evita eforturile fizice.

7.6.3. INFESTAREA CU CESTODE

7.6.3.1. TAENIA SOLIUM, TAENIA SAGINATA ŞI DIPHYLOBOTHRIUM LATUM

Niclosamida (Yomesan) este medicamentul la care se face azi cel mai mult apel; se găseşte sub formă de tablete a 0,5 g.

Niclosamida este rapid metabolizată în ficat şi apoi repede eliminată, ceea ce impune o atenţie mărită la administrarea medicamentului la bolnavi cu un ficat deficitar (care ar metaboliza mai greu medicamentul), sau cu rinichi deficitari (care nu l-ar elimina la timp).

Modul de administrare. Nu toţi autorii insistă asupra necesităţii pregătirii prealabile a bolnavului înainte de administrarea Niclosamidei. Noi socotim ca absolut necesară administrarea unui purgativ salin, în seara dinaintea zilei de tratament, sau poate şi mai bine în dimineaţa zilei precedente. Intestinul subţire (în care parazitează cestodul) va fi astfel golit de orice substanţe alimentare, ceea ce va permite un contact mai larg al viermelui cu medicamentul. Pentru acelaşi motiv, masa de seară dinaintea tratamentului va fi foarte uşoară. În dimineaţa zilei de tratament se face bolnavului o clismă evacuatoare, cu apă călduţă, iar Niclosamida se va administra numai după ce bolnavul a avut scaun după clismă.

Doza necesară este de 2 g (toate cele 4 comprimate dintr-un pachet) pentru un om adult. Pentru copii pînă la 2 ani doza va fi de un comprimat, iar între 2—8 ani de 2 comprimate; peste 8 ani doza este de 4 comprimate ca şi pentru adulţi. Noi am administrat în numeroase cazuri la copii între 5 şi 8 ani 3 comprimate fără nici un incident.

Comprimatele vor fi bine amestecate înainte de a fi înghiţite, măsură care contribuie substanţial la creşterea eficacităţii medicamentului.

După 2 ore şi jumătate de la luarea medicamentului se va administra un nou purgativ salin (sulfat de sodiu) 20—30 g. Dacă în curs de 3 ore acest nou purgativ nu a provocat un scaun, este bine să intervenim cu o clismă evacuatoare, întrucît este absolut necesar ca eliminarea cestodului să aibă loc cît mai rapid. Altfel are loc un început de digestie a parazitului (ucis de Niclosamidă), care se produce tocmai în regiunea gîtului cestodului separînd scolexul de restul strobilei. Strobila se va elimina fără scolex ceea ce dă impresia falsă a unui tratament nereuşit. Este foarte greu de a găsi un scolex izolat în mijlocul unei mase fecale diareice.

Contrar multor date din literatură — procedînd ca mai sus — noi am obţinut aproape regulat scolexul, odată cu restul viermelui.

Incidente. Cel mai neplăcut este eliminarea incompletă a strobilei. Viermele începe să se elimine, dar partea cu scolexul rămîne în tubul digestiv. În această situaţie s-a propus injectarea de anestezice (eter sau cloroform) în parenchimul părţii de strobilă deja eliminată. Această măsură nu este eficace. Nici extracţia prin tracţiuni asupra viermelui nu este de recomandat întrucît duce la ruperea strobilei. Cel mai bun mijloc de a obţine viermele în întregime este introducerea pe lîngă el a canulei de clismă şi procedarea la o clismă cu apă călduţă care de cele mai multe ori aduce restul strobilei cu scolexul.

Reacţii adverse. În cursul tratamentului pot surveni dureri abdominale. Ele sînt datorate mişcărilor violente ale parazitului, iritat de contactul cu medicamentul şi se liniştesc repede, dacă bolnavul rămîne culcat şi i se pun pe regiunea abdominală comprese calde.

Criteriul vindecării este reprezentat de găsirea scolexului. În lipsa scolexului rezultatul tratamentului nu este sigur. Trebuie aşteptat încă 3 luni pentru a vedea dacă reapar segmentele bătrîne în scaune, în cazul teniazei; în botriocefaloză ouăle viermelui reapar într-un termen mult mai scurt.

Sămînţa de bostan. În cazurile în care nu dispunem de Niclosamid, sau apreciem că starea ficatului şi a rinichilor pacientului ar putea contraindica medicamentul, se poate apela pentru tratamentul cestodelor mari la sămînţa de bostan. O vom folosi sub forma de decoct, care se prepară din miezul seminţelor ce vor fi fost în prealabil decorticate. Pentru adult se iau 450 g miez. Pentru copii între 1—4 ani, 150—200 g miez; între 5—10 ani, 250—300 g miez; peste 10 ani, 400 g miez.

Cantităţile de mai sus se acoperă cu un volum de apă egal cu o dată şi jumătate greutatea seminţelor şi se pune la fiert la „baie marie". Fierberea durează circa o oră şi jumătate, pînă ce apa se evaporă aproape complet şi miezul se transformă într-un terci. Acesta fiind încă fierbinte e stors bine printr-un tifon dublu şi lichidul obţinut e adunat într-un pahar. Se lasă să se răcească şi se aruncă grăsimea ridicată la suprafaţă.

Se ingeră în înghiţituri mici, în curs de o oră, după ce bolnavul a fost în prealabil pregătit, ca şi în cazul tratamentului cu Niclosamidă prin purgativ în ajun şi o clismă evacuatoare în dimineaţa tratamentului. Al doilea purgativ — pentru eliminarea cestodului — se administrează la 3 ore după medicament şi la fel dacă efectul purgativului întîrzie, se va administra o nouă clismă.

Reacţii adverse. Se pot rareori produce fenomene de alergie cutanată, care pot fi îndepărtate prin efedrină sau antihistaminice.

Rezultatele obţinute sînt inferioare acelora pe care le poate da Niclosamida.

Procentul de vindecări poate fi crescut dacă la o oră după ce s-a terminat ingestia decoctului de sămînţă de bostan, bolnavul va lua 4—5 comprimate a 0,10 g mepacrină (la 5 minute una) care acţionează în special asupra ventuzelor cestodului şi uşurează desprinderea lui de mucoasa intestinală.

7.6.3.2. CISTICERCOZA

În multe lucrări se afirmă că nu există nici un tratament medical în cisticercoza umană. Nu sîntem de acord cu această afirmaţie şi socotim că se poate şi că trebuie totdeauna încercat un tratament medical al cisticercozei umane şi în special în cazurile grave de cisticercoză cerebrală.

Dintre toate medicamentele încercate de diferiţi autori pentru tratamentul cisticercozei, cel mai eficace s-a dovedit a fi dietilcarbamazina (Loxuran).

Am încercat şi noi cu rezultate deosebit de încurajatoare valoarea acestui medicament, pe care l-am utilizat în aceleaşi doze în care se utilizează în filarioză, adică 0,006 g/kg/zi, timp de 10 zile. Acest ciclu se poate repeta la intervale de 10 zile — de mai multe ori. Cu acest tratament am putut observa topirea cisticercilor superficiali, care se putea urmări cu uşurinţă. Fenomenele nervoase din cisticercoza cerebrală s-au remis în cea mai mare parte. Socotim că posologia aplicată poate fi ameliorată, prin prelungirea duratei ciclului de tratament, care ar putea ajunge cu doza arătată mai sus la 28 de zile, şi prin mărirea cantităţii de medicament pe zi. Cercetări în aceste direcţii sînt încă în curs (V. Nitzulescu).

7.6.3.3. CESTODE MICI (HYMENOLEPIS NANA)

Dintre cestodele mici susceptibile a fi găzduite de om, *Hymenolepis diminuta* şi *Dipylidium caninum* au o adaptare foarte precară la om şi pot fi uşor combătute printr-un simplu tratament cu Niclosamidă, sau chiar cu sămînţă de bostan. *Hymenolepis nana* pune însă — prin biologia sa particulară — probleme terapeutice noi.

În general acest cestod, care nu măsoară în lungime decît 2—4 cm, se găseşte într-un număr mare de exemplare la aceeaşi gazdă. Nitzulescu a obserbat în 2 cazuri prezenţa a peste 10 000 exemplare. Este greu de presupus că oricare medicament tenifug va reuşi să scoată toate aceste numeroase exemplare cu scolex, iar scolecşii rămaşi vor reface repede întreaga colonie şi cu atît mai mult cu cît acest vierme poate produce o autoinfestare endogenă, ceea ce duce la înmulţirea exemplarelor existente.

La *Hymenolepis nana* inelele mature se rup în intestin, ouăle se răspîndesc în conţinutul intestinal, iar embrionul din ele poate să eclozeze spontan şi să se introducă în mucoasa intestinală şi de aici mai departe în ganglionii mezenterici, sau chiar în ficat. Aici — în grosimea ţesuturilor — embrionul se transformă în larva cisticercoidă. Aceasta, după un timp neprecizat, poate intra din nou în lumenul intestinal dînd naştere unui nou vierme adult. Ca o consecinţă a acestor procese, purtătorul de *Hymenolepis nana* posedă în acelaşi timp atît forma adultă a viermelui în lumenul intestinal, cît şi forma larvară cisticercoidă în ţesuturi. Ori medicamentele tenifuge obişnuite nu pot acţiona decît asupra formei adulte intestinale — pe care o vor elimina într-o oarecare măsură — în raport cu valoarea lor tenifugă.

Ca tenifug este de preferat Niclosamida. Pentru a acţiona cît mai bine asupra numărului mare de cestode adulte prezente, tratamentul acestor forme adulte cu Niclosamidă va dura 5 zile, în prima zi cu doza arătată la tratamentul cestodelor mari şi în următoarele patru zile, cu această doză redusă la jumătate.

Forma cisticercoidă, adăpostită în ţesuturi (vilozităţi intestinale, ganglioni mezenterici, ficat), nu este influenţată. După un număr oarecare de zile — încă neprecizat — aceste forme revin în intestin, pentru a se transforma în cestode adulte noi.

Din cele de mai sus rezultă în primul rînd, că în hymenolepidoza cu *Hymenolepis nana* un singur tratament tenifug nu are posibilitatea de a elimina toţi paraziţii existenţi în organism. Este nevoie de cel puţin 2 cicluri de tratament tenifug şi autorii sovietici au propus 3 tratamente asemănătoare, pentru a putea fi eliminaţi prin ele şi noii cestozi adulţi, proveniţi din cisticercoizii care revin în cavitatea intestinală. Dificultatea care se iveşte însă, este aceea că durata rămînerii cisticercoidului în ţesuturi nu este determinată. Acest fapt ne împiedică să precizăm intervalul la care trebuie făcute cele 3 tratamente.

Consideraţiile de mai sus au determinat pe Nitzulescu şi Gherman să propună, pe lîngă tratamentul formelor adulte, şi un tratament al formelor tisulare *in situ*.

Pentru tratarea formei adulte se poate utiliza Niclosamida în prima zi în dozele arătate mai sus, în raport cu vîrsta, în următoarele 4 zile această doză va fi redusă la jumătate. Pentru tratamentul formelor tisulare Nitzulescu şi Gherman au propus dietilcarbamazina (Loxuran), care — cum am arătat mai sus — a dat rezultate foarte încurajatoare în cisticercoza umană. Însă aplicarea ei în doza de 6 mg/kg, în cicluri de 10 zile, nu a dat acestor autori rezultatele aşteptate.

O scurtare a ciclului de administrare la 5 zile cu creşterea dozei la 10 mg/kg a dat lui V. Nitzulescu şi V. Buşilă rezultate cu mult mai încurajatoare. Autorii de mai sus au propus posologia următoare:

1. Cinci zile dietilcarbamazină cu 10 mg/kg, urmate de 5 zile Niclosamidă, în dozele arătate mai sus — adică în prima zi doza indicată la tratamentul cestodelor mari şi următoarele 4 zile, aceeaşi doză redusă la jumătate.
2. După o pauză de 10 zile urmează alte 2 cicluri, la fel ca mai sus — adică un ciclu de 5 zile cu dietilcarbamazină şi unul tot de 5 zile cu Niclosamidă.

Cu o consecinţă a acestei noi modalităţi de tratament, am avut prilejul să constatăm în controalele ulterioare coproparazitologice apariţia de ouă degenerate, pe care o interpretăm împreună cu I. Gherman ca o dovadă că dietilcarbamazina, în această posologie, a reuşit să influenţeze puternic cisticercoizii, care nu au mai fost capabili să dea adulţi viguroşi. Raportul parazit/gazdă înclină în favoarea gazdei şi boala evoluează spre vindecare, care va surveni după scurtă vreme.

Cercetările de mai sus trebuie reluate fie prin perfecţionarea mai departe a posologiei dietilcarbamazinei, fie prin găsirea unui alt medicament, care să influenţeze cu şi mai multă putere şi să omoare *in situ* cisticercoizii.

7.6.4. DISTOMATOZELE

Tratamentul fasciolozei hepatice. În tratamentul fasciolozei hepatice se pot obţine rezultate bune cu emetina şi cu chloxilul.

Emetina. Acest medicament a fost expus la tratamentul amibiazei dizenterigene. Ceea ce este particular în tratamentul fasciolozei hepatice cu emetină, este tendinţa la micşorarea dozei zilnice şi la prelungirea, în schimb, a ciclului de administrare. Khouri şi Basnuevo preconizează o doză zilnică de 0,03 g (divizată în 2 prize), într-un ciclu de 17—18 zile. E. N. Pavlovski preconizează doza zilnică de 0,02 g, într-un ciclu de 20 zile. Această modificare tinde la omorîrea lentă a parazitului, pentru evitarea fenomenelor alergice provocate de endotoxinele sale. Bolnavii vor rămîne cît mai multe zile în repaus și electrocardiograma precum și tensiunea arterială vor fi urmărite cu atenție.

Chloxilul (sin. Hetol). Este foarte recent introdus în terapeutica antihelmintică. A dat rezultate bune în tratamentul distomatozelor hepatice, în special în fasciolоză și opistorchoză.

Contraindicații. Krîlova găsește că are un oarecare grad de toxicitate asupra ficatului.

Modul de administrare. Nu este nevoie de nici o pregătire prealabilă, nici de purgative. Tratamentul se face în cicluri de 2, 3 sau 5 zile. Doza totală pe ciclu se calculează la 0,300 g/kg. În consecință, în tratamentul pe 2 zile se va administra zilnic cîte 0,150 g/kg. În tratamentul pe 3 zile zilnic, 0,100 g/kg, iar în tratamentul pe 5 zile, cîte 0,060 g/kg/zi. Doza zilnică se divide în 3 prize, la 1—2 ore după mese.

Pentru o mai bună absorbție, și deci o eficacitate mărită, Wang Sheng Miao preferă să administreze Chloxilul în soluție 20% în ulei vegetal (ulei de arahide, de soia sau de sesam). N. N. Plotnikov și colab. preferă folosirea în același scop a grăsimii din lapte. În consecință ei administrează fiecare priză de Chloxil cu un pahar cu lapte.

Potrivit părerii lui N. N. Plotnikov și colab., s-ar putea administra doze de Chloxil mergînd pînă la 0,250 g/kg/zi, sau chiar 0,500 g/kg/zi, într-un ciclu de 10 zile, cu o toleranță bună — deși în unele cazuri s-au produs fenomene secundare mai serioase, ca halucinații vizuale sau auditive.

Copiii tolerează foarte bine dozele moderate de Chloxil arătate mai sus, adică 0,300 g/kg ca doză totală (Drozdov).

Reacțiile adverse care se pot produce nu se datoresc atît medicamentului în sine, cît manifestărilor alergice produse de endotoxinele viermilor uciși, sau lezați de medicament. Este bine ca tratamentul cu Chloxil să fie întovărășit de antihistaminice, antispastice, glucoză, vitaminoterapie și colagoge (N. N. Plotnikov și colab.).

Ca reacții adverse s-au mai citat mărirea de volum a ficatului, dureri în hipocondrul drept și epigastru, balonarea abdomenului, colici bilioveziculare, greață, vărsături, înțepături în regiunea cordului, erupții cutanate pruriginoase, tuse, artralgii, creșterea eozinofiliei sanguine. S-a citat de asemenea apariția în urină de albumină și chiar de cilindri hialini. Se pot produce și modificări EKG, cu aplatizarea și mult mai rar cu inversarea undei T.

Toate aceste fenomene, notate de autorii sovietici, sînt trecătoare. Într-un caz de opistorchoză tratat de V. Nitzulescu cu Chloxil, într-un ciclu de 5 zile, au apărut pete pigmentare pe față și pe torace, o dată cu dispariția ouălor parazitului.

Eficacitatea produsului este în funcție de lungimea ciclului de tratament. După N. N. Plotnikov și colab., ca și după Overetzkovskaia și colab., eficacitatea poate ajunge la 44% după un ciclu de 2 zile, la 64% după un ciclu de 3 zile și de 75 % după un ciclu de 5 zile. Cazurile nevindecate într-un prim tratament se pot vindeca în 2—3 tratamente ulterioare.

Este de remarcat că, chiar în cazuri de vindecare, ouăle trematodelor hepatice (Fasciola și Opistorchis) se mai pot găsi în bilă și materii fecale, încă o lună de zile mai tîrziu, așa încît nu ne putem pronunța asupra reușitei sau nereușitei unui tratament înainte de trecerea acstui termen și nu putem începe un nou tratament, decît cel mai devreme după acest termen (Drozdov).

Medicamente antiparazitare (indicații, mod de administrare, reacții adverse)

Parazitoza și parazitul	Medicamentul	Doza zilnică și durata	Calea de administrare	Reacții adverse	Observații
Amibiaza Entamoeba histolytica	Metronidazol comprimate a 0,25 g	8 comprimate ciclu de 7 zile	per os după mese	Grețuri, vomă, diaree, dureri epigastrice, limbă saburală, cefalee, insomnie, ataxie, turtirea undei T în ECG. Mutagen la animale	
	Emetina hidroclorică de extracție. Dihidroemetina sintetică fiole cu sol. 2%	6 mg în 2 prize (dimineața și seara), ciclu de 10 zile 2 cicluri la intervale de 8 săptămîni	subcutanat	Dureri abdominale Diaree apoasă, vărsături, anorexie, oligurie, albuminurie Leziuni miocardice, vertije, pareze astenie	Contraindicații: hepatită, nefrită, miocardită, vîrstă înaintată
Giardioza Giardia lambli	Metronidazol comprimate a 0,250 g	3—4 comprimate ciclu de 10 zile La copil 2,5 ctg/kilocorp	per os după mese	Ca la amibiază, dar mult atenuate datorită cantității mai mici	
	Fasigyn comprimate a 0,150 g	2 comprimate ciclu de 7 zile	per os după mese		
	Fasigyn comprimate a 0,500 g	4 comprimate o dată, în priză unică, o zi	per os dimineața, după micul dejun	Bine tolerat	Mai bine tolerat decît metronidazol
Trichomoniaza Trichomonas intestinalis	Metronidazol Mepacrină Fasigyn	ca în giardioză			

Tabelul 7.VI. (continuare)

Parazitoza şi parazitul	Medicamentul	Doza zilnică şi durata	Calea de administrae	Reacţii adverse	Observaţii
Ascaridioza Ascaris lumbricoides	Decaris (Levamizol) drajeuri a 0,150 g şi 0,050 g	Adulţi: un drajeu de 0,150 g Copii: 2,5 mg/kg o singură doză şi o singură priză	per os	Bine tolerat	
	Nematocton (adipat de piperazină) Comprimate 0,300g	Adulţi: 6 comprimate Copii pînă la 6 ani: 1 comprimat pe fiecare an de vîrstă Ciclu de 5 zile	per os	În general bine tolerat	Contraindicaţii: tulburări renale, nervoase şi alergice
	Combantrin (pamoat de pirantel)	Vezi la oxiuriază			Foarte bine tolerat
	Vermox	Vezi la trichocefaloză			Foarte bine tolerat
Oxiuriaza Enterobius vermicularis	Combantrin (pamoat de pirantel) comprimate a 250 g Suspensie: o linguriţă (5 ml) conţine 0,250 g	0,010 g/kg Pentru adult 3 linguriţe suspensie sau 3 comprimate	per os		Pentru adulţi nu se depăşeşte 0,750 g chiar la greutate mai mare de 75 kg
	Vermox (mebendazol) comprimate a 0,100 g	Un singur comprimat Tratamentul se poate repeta a 3-a zi	per os		Foarte bine tolerat
	Vermigal (pamoat de pirviniu) suspensie 1% o linguriţă (5 ml) conţine 0,050 g principiu activ	0,005 g/kg o linguriţă la fiecare 10 kg a pacientului	per os	Greaţă, vărsături	Contraindicaţii: boli grave hepatice sau renale Colorează scaunul şi lenjeria în roşu

	Nematocton adipat de piperazină comprimate a 0,300 g	Ca la ascaridioză dar ciclul se prelungeşte la 7 zile şi se repetă după o pauză de 10 zile			
Trichocefaloza Trichuris trichiura	Vermox (mebendazol) comprimate a 0,100 g	2 comprimate pe zi ciclu de 3 zile	per os	Foarte bine tolerat	
	Bemarsal (Difetarson) comprimate a 0,500 g	4 comprimate la adult La copil: 0,05 g/kg Ciclu de 10 zile	per os	Bine tolerat	
	Timol fin pulverizat în capsule amilacee	0,06 g pe fiecare an de vîrstă pînă la un maximum de 0,80 g la copil şi 1,20 g la adult ciclu de 6 zile. Se repetă 3—4 cicluri la intervale de 7 zile	per os	Se evită în alimentaţie orice substanţă grasă sau alcoolul în cursul tratamentului. În caz de doze prea ridicate pot apărea tulburări digestive, respiratorii, cardiovasculare, cutanate, nervoase şi psihice	După 3—4 cicluri se poate ajunge la o scădere foarte mare a numărului de ouă. Se evită a lua piramidon în cursul tratamentului cu timol
Strongiloidoza Strongiloides stercoralis	Mintezol (Thiabendazol) comprimate a 0,500 g Suspensie: 1 ml conţine 0,200 g substanţă activă o linguriţă/5 ml conţine 1 g	0,050 g/kg divizat în 2 prize la interval de 12 ore	per os (după mese)	Dureri abdominale, greaţă, vărsături, buimăceală, oboseală profundă, somnolenţă Corpi reducători în urină Creştere trecătoare a transaminazelor	Se evită în graviditate' lactaţie şi în parazitarea concomitentă cu ascarizi
	Vermigal	0,015 g/kg Ciclu de 7 zile	per os	Foarte rău tolerat Tulburări digestive, mai ales greaţă şi vărsături intense; dureri abdominale	

Tabelul 7.VI. (continuare)

Parazitoza și parazitul	Medicamentul	Doza zilnică și durata	Calea de administrare	Reacții adverse	Observații
	Oxiuran (violet de gențiana) Drajeuri dozate pentru adult 0,025 g pentru copil 0,010 g	Adult: 8—10 comprimate a 0,025 Copil: 0,01—0,015 de fiecare an de vîrstă (Podiapolskaia) Ciclul de 10—15 zile	per os	Rău tolerat; greață, vărsături	Se evită alcoolul în cursul tratamentului Nu se dă în parazitarea concomitentă cu ascaris
		30 ml din sol. 1% Se repetă la 3—4 zile	Tubaj duodenal lent		Contraindicații în afecțiuni hepatice, cardiace și mai ales renale înaintate și leziuni ale tractului gastrointestinal Se exclud din alimentație alcoolul și alimentele prea grase
Ankilostomiaza și Necatoroza Ankilostoma duodenale și Necator americanus	Alcopar — Hidroxinaftoat de befeniu plicuri cu 5 g pulbere în care befeniu bază este 2,50 g	1 plic în o singură priză Sub 2 ani 1/2 plic	per os	Tulburări digestive: greață, vărsături, diaree, dureri abdominale	Se administrează în apă foarte dulce
	Vermox	Ca în trichocefaloză. Se pot repeta mai multe cicluri la intervale de 2 săptămîni			
Trichinoza Trichinella spiralis	Loxuran (dietilcarbamazină) Comprimate a 0,050 g	0,010 g/kg în 3 prize ciclu de 5—6 zile	per os		În primele zile Tratament antiinflamator: fenilbutazonă, indometacin sau brufen și tratament antialergic: romergan, romazulan, ceai de mușețel
	Mintezol (Thiabendazol)	0,050 g/kg ciclu de 5—7 zile	per os		
	Prednison (Delta-dehidrocortizon) urmat de: ACTH pulbere liofilizată 50 U.I.	40—50 mg/zi 25—50 U.I.	per os intramuscular		

Teniaza Tenia solium Tenia saginata	Niclosamid comprimate a 0,500 g	4 comprimate în o priză	per os	Bine tolerat	În ajunul tratamentului seara purgativ salin (sulfat de sodiu) În dimineața tratamentului o clismă evacuatoare Sulfat de sodiu la 2 ore și jumătate după Niclosamid și la 3—4 ore după decoctul de sămînță de bostan
	Sămînță de bostan decorticată, preparată sub formă de decoct	150—450 g (după vîrstă)	per os	Bine tolerat dacă e luat în înghițituri mici în curs de o oră Rar fenomene de alergie cutanată care se îndepărtează prin efedrină	
Botriocefaloza Diphillobothrium latum	Ca la teniază				
Himenolepidoza Hymenolepis nana	Loxuran ca în trichinoză ciclu de 5 zile Niclosamidă ca în teniază ciclu de 5 zile		per os per os		Cele 2 cicluri se urmează unul pe altul După o pauză de 10 zile ele se repetă în aceeași ordine
Fascioloza Fasciola hepatica	Bithionol	40 mg/kg ciclu de 10 zile	per os	încă puțin studiate	
	Chloxil	0,060 g/kg ciclu de 5 zile 0,150 g/kg ciclu de 2 zile	per os	Halucinații vizuale sau auditive Dureri în hipocondrul drept și epigastru, greață și vărsături, erupții cutanate pruriginoase, albuminurie Turtirea sau inversarea undei T în ECG	Sînt necesare mai multe cicluri a 5 sau 2 zile

8. BOLI METABOLICE

Prof. dr. doc. I. MINCU

8. 1. DIABETUL ZAHARAT

Definiție: Diabetul zaharat este o boală de metabolism cu evoluție cronică, determinată genetic sau cîștigată, caracterizată prin tulburarea metabolismului glucidic însoțită sau urmată de perturbarea metabolismului lipidic, protidic și mineral și care se datorește insuficienței absolute sau relative de insulină eficientă în organism.

Morbiditatea prin diabet este în continuă ascensiune.

În România dacă procentul de bolnavi diabetici era 0,2% în 1942 și 0,3% în anul 1947, el ajunge în anul 1962 la 1,2%. Cercetări recente efectuate de Mincu și colaboratorii apreciază morbiditatea în mediul urban de 3,7—4,4% iar în mediul rural de 1,4—2,2% estimîndu-se o morbiditate în întreaga țară de 3,1%.

În raport cu vîrsta diabetul zaharat a fost găsit de noi mai puțin frecvent la vîrstele tinere (0,65% între vîrsta 25—30 ani) față de vîrstele înaintate. Astfel între 41—45 ani frecvența diabetului zaharat este de 3,80%, între 55—60 ani este de 7,30% iar între 61—65 ani ajunge la 8,1%.

Vîrstele frecvent atinse sînt cuprinse între 40—60 ani; tocmai acea perioadă de maximă eficiență fizică și psihică din viața unui om. Sexul mai frecvent atins, cel puțin în țara noastră, este sexul masculin.

Baze etiologice. Boala este rezultatul interacțiunii unor factori multipli, iar în unele cazuri, rezultatul unor factori imposibil de determinat.

Factorii cei mai importanți sînt:

— *Alimentația* bogată în glucide rafinate (zaharuri, dulciuri concentrate) și mai ales supraalimentația, indiferent de natura alimentației care se găsește la originea obezității.

Peste 85 % dintre diabeticii bărbați și peste 95% dintre femeile diabetice dispensarizați în prezent la Centrul de Boli Metabolice din București, au fost în trecut sau suferă în prezent de obezitate.

— *Profesiunea* are importanță, o frecvență mai mare a diabetului este întîlnită în profesiunile care pretează la supraalimentație ca: bucătari, cofetari, ospătari ș.a., precum și în profesiunile sedentare sau cu suprasolicitări psihice permanente (funcționari, intelectuali, tehnicieni ș.a.) mai ales cînd se supraadaugă și obezitatea.

Diabetul este mult mai frecvent la orașe decît la sate, chiar acolo unde obezitatea este la fel de frecvent întîlnită. Viața trepidantă, stresantă existentă în orașe ar explica în mare parte această deosebire.

— *Leziunile inflamatorii pancreatice* acute sau cronice, afectările pancreatice infecțioase, bacteriene (scarlatină, tifoidă) sau virale (oreillon, hepatită epidemică, Coxsackie). Infecțiile virale au un rol important în declanșarea diabetului zaharat juvenil.

Au mai fost citați ca factori etiologici traumatismele sistemului nervos, ateroscleroza arterelor pancreatice incriminată în diabetul vîrstnicilor, afecțiunile glandelor endocrine altele decît pancreasul (sindrom Cushing, acromegalia, feocromocitomul, boala Basedow), hemocromatoza ș.a.

Diabetul iatrogen se întîlnește destul de frecvent, ca o consecință a unui tratament prelungit cu corticoizi, tiazide etc. Aceste forme de diabet sînt în general pasagere și au un caracter benign în cea mai mare parte din cazuri.

— *Ereditatea* este acceptată ca fiind de mare importanță în etiologia diabetului (38% dintre cei 22 500 diabetici dispensarizați la Centrul Antidiabetic București recunosc un istoric familial pozitiv al diabetului; între 30—85% după alți autori).

S-au sugerat patru ipoteze principale pe care vom încerca să le redăm critic pe scurt:

1) Ereditate datorită unei singure gene recesive; 2) Ereditate datorită unei singure gene dominante; 3) Ereditate dominantă cu expresivitate gradată; 4) Ereditate poligenică.

Baze fiziopatologice. Factorii nutritivi folosiți de celulele organismului uman ca surse de energie sînt în special glucidele și lipidele, foarte rar proteinele. Celulele sistemului nervos, celulele renale și hematiile nu folosesc altă sursă de energie decît glucoza.

În sînge, singura formă sub care circulă glucidele este glucoza. Deși este supusă la variate influențe, glicemia rămîne constantă în condiții normale. Cînd nivelul glucozei scade din cauza utilizării periferice există rezerve ce pot fi solicitate pentru înlocuire.

Organul care este în primul rînd responsabil de absorbția surplusului sau de refacerea deficitului este ficatul. Acesta deține poziția de comandă în controlul nivelului glicemiei, pe de o parte prin capacitatea de a sintetiza glucoza din glicogen, sau chiar din grăsimi și aminoacizi, pe de altă parte prin posibilitatea sa de a transforma glucoza în acești produși, după împrejurări.

Viteza cu care glucoza este eliberată în plasmă și cea cu care dispare din plasmă este reglată în mare măsură de diverși hormoni de origine pancreatică (insulina, glucagonul), hipofizară (STH, ACTH), corticosuprarenală (cortizonul), medulosuprarenala (catecolaminele), hormonii tiroidieni etc.

Homeostazia glicemică reprezintă rezultatul reglării permanente a mecanismelor prin care glucoza este adăugată sau scoasă din sînge.

Metabolismul intermediar al glucidelor recunoaște un proces de glicogenogeneză, un altul de gluconeogeneză și unul de glicogenoliză (de degradare pe cale anaerobă și pe cale aerobă pînă la CO_2 și apă cu eliberare de energie).

Glicogenul nu trebuie considerat ca o masă inertă. Pentru a fi consumată la periferie glucoza trebuie să fie în prealabil fixată în molecula de glicogen.

În acest fel glucoza utilizată de organism reprezintă fracțiunea desfăcută din molecula de glicogen. Astfel glicogenul este permanent sintetizat și utilizat, ritmul acestor procese fiind dictat de intensitatea arderilor care au loc în organismul în care se găsește. *Turnover*-ul glicogenului hepatic este extrem de rapid. În timp ce glicogenul depozitat în mușchi sau în alte organe constituie o rezervă numai pentru organul respectiv, glicogenul hepatic reprezintă o rezervă centrală disponibilă pentru toate organele. Rolul acestui glicogen ca material glucidic, de rezervă, constituie factorul cel mai important în menținerea constantă a glicemiei plasmatice.

Glicogenul ia naștere din patru surse: din glucoza alimentară, din produșii metabolismului glucidic, din proteine și din lipide. Noi ne referim aici numai la glicogenogeneza din glucoză.

Procesul de gluconeogeneză poate avea loc pornind și de la proteine și lipide. Glicogenul poate fi format pornind numai de la unii aminoacizi, care din această cauză au fost numiți glucoformatori. Aceștia sînt: glicocolul, alanina, serina, cistina, acidul aspartic, acidul glutamic, ornitina, prolina, hidroxiprolina, treonina, valina și arginina. Ultimii trei formează glucoza într-o măsură limitată. Din 100 g proteine se pot forma 58 g glucoză.

Gluconeogeneza din proteine este puternic stimulată de cortizol.

În ce privește gluconeogeneza din lipide, se știe azi că glicerolul și acizii grași pot participa direct la sinteza de glucoză și deci la sinteza de glicogen.

Recent Malinow a demonstrat sinteza de glucoză și deci de glicogen pornind de la colesterol.

Glicogenoliza. Glicogenul hepatic poate duce oricînd la eliberarea glucozei. Țesutul muscular participă la formarea glucozei sanguine prin intermediul ficatului și anume prin metabolizarea acidului lactic care provine din degradarea anaerobă a glicogenului muscular. Acest fenomen se explică prin aceea că la nivelul ficatului există o enzimă — glucozo-6-fosfatază — care eliberează glucoza direct de pe glucoză-6-fosfat în circulația sanguină (fenomenul Ashmore). Această enzimă lipsește la nivelul țesutului muscular.

Atunci cînd mușchiul în efort necesită utilizarea glicogenului propriu aceasta poate avea loc pe două căi: anaerobă și aerobă.

Glicoliza anaerobă a unei molecule de glucoză duce la formarea a două molecule de acid lactic a căror conținut energetic este aproximativ de 9/10 din cel al glucozei inițiale.

Există două căi prin care lactatul poate fi folosit: fie oxidarea lui pentru refacerea acidului piruvic în celula musculară, prin intermediul căruia reintră în căile metabolice obișnuite sau este resintetizat în glicogen; fie din cauza difuzibilității lui accentuate lactatul părăsește mușchiul trecînd în sînge și limfă de unde este transportat în ficat. Aici poate fi utilizat ca atare sau transformat în glicogen care trece ulterior în glucoză sanguină. Posibilitatea ultimă este exprimată uneori ca ciclul Cori deoarece Cori este primul care a conceput schema: glicogen muscular → acid lactic → glicogen hepatic → glucoza sanguină → glicogen muscular.

Cea mai mare parte din energia obținută din glucide este eliberată prin oxidarea piruvatului pe calea acizilor tricarboxilici (ciclul Krebs).

Din arderea unei molecule de glucoză în faza anaerobă rezultă 57 000 cal. În faza oxidativă rezultă 629 000 calorii. În prima fază se formează 3 molecule ATP în a doua fază se formează 30 molecule ATP.

Reglarea glicemiei este asigurată printr-un mecanism alcătuit din două sisteme care acționează paralel, numite: a) autoreglare fizico-chimică și b) reglarea hormonală a glicemiei.

a) *Autoreglarea fizico-chimică* a glicemiei are ca substrat funcția metabolică complexă a ficatului care reprezintă de fapt organul ce trimite în circulație acea cantitate de glucoză care să asigure un nivel constant al glicemiei, necesare activității metabolice periferice. Glucoza trimisă în circulație poate proveni din alimente (exogenă), din desfacerea glicogenului (endogenă) sau din gluconeogeneza de la proteine și lipide. Controlul fizico-chimic al glicemiei are la bază un ciclu de reacții redat în figura următoare. (fig. 8.1).

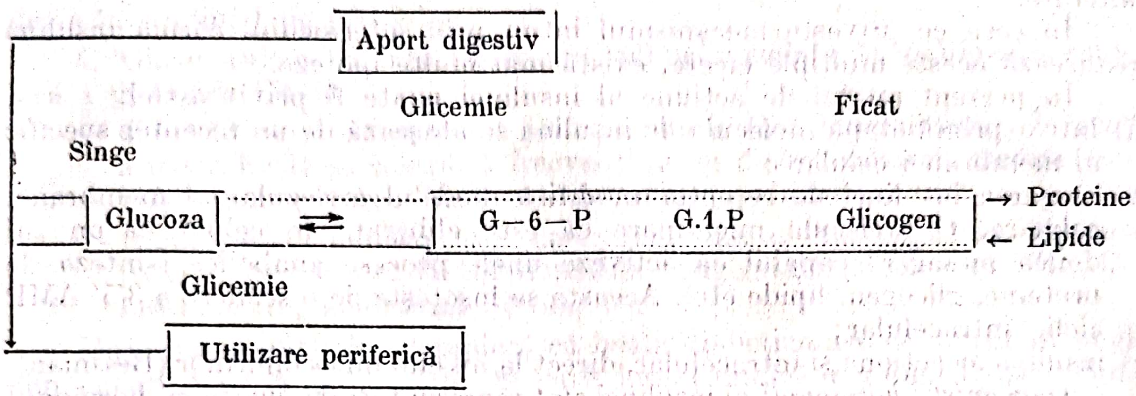


Fig. 8.1. — Schema autoreglării fizico-chimice a glicemiei.

b) *Reglarea hormonală a glicemiei.* În reglarea glicemiei intervin numeroși hormoni dintre care unul singur, *insulina* are un efect hipoglicemiant, ceilalți avînd o acțiune antagonistă, hiperglicemiantă. Dintre aceștia menționăm: *glucagonul*, *hormonul somatotrop hipofizar*, *ACTH-ul*, *hormonii glucocorticosteroizi*, *hormonii tiroidieni și catecolaminele.* Recent s-au descoperit și alți hormoni cu deosebită importanță de control metabolic; somatostatina și somatomedinele.

Cele mai importante efecte ale insulinei sînt legate de metabolismul glucidic. Unul dintre primele efecte ar fi accelerarea transportului glucozei prin membranele celulelor din țesutul muscular și grăsos, care reprezintă 65% din greutatea corpului. Este bine cunoscut că un procent de 5% din greutatea corpului nu necesită insulină pentru pătrunderea intracelulară a glucozei, acesta fiind reprezentat prin celulele nervoase și intestinale, epiteliul tubular renal, celulele insulelor Langerhans, celulele hepatice și eritrocitele. Restul de 30% din greutatea organismului este reprezentat de sectoare celulare în care pătrunderea glucozei este numai parțial facilitată de insulină, de exemplu miocardul, uterul și altele.

La nivelul țesutului hepatic insulina controlează fixarea glucozei (glicogenogeneză) în glicogenul hepatic. Cînd insulina este scăzută glicemia crește prin procesul de glicogenoliză și eliberarea glucozei în circulație.

Insulina accelerează ritmul de metabolizare al glucozei cu mai mult de 300—400%, crește glicogeneza și lipogeneza la periferie, inhibă gliconeogeneza și mărește sinteza proteică (efect anabolizant).

Datorită scăderii capacității de încorporare a aminoacizilor în proteine, în diabetul zaharat există o scădere a sintezei de proteine. Cînd glucoza nu poate fi utilizată ca sursă energetică (diabet) o cantitate mare de proteine este utilizată în scop energetic. Ca o consecință cantitatea de aminoacizi disponibili pentru sinteza intracelulară de proteine va scădea. De aceea lipsa insulinei întîrzie creșterea animalelor și procesele de refacere a țesuturilor alterate.

În ceea ce privește mecanismul intim prin intermediul căruia insulina realizează aceste multiple efecte, există mai multe ipoteze.

În prezent modul de acțiune al insulinei poate fi privit astfel:

a) într-o primă etapă molecula de insulină se atașează de un receptor specific al membranei celulare;

b) atașarea insulinei de receptor modifică modelul molecular al membranei celulare. O moleculă mică pare că este eliberată în celulă, ca un „al doilea mesager“ capabil că activeze unele procese anabolice (sinteza de proteine, glicogen, lipide etc). Aceasta se însoțește de o scădere a 3′5′ AMP ciclic intracelular;

c) insulina ar acționa și intracelular, direct la nivelul mitocondriilor (Bessman).

Antagoniștii hormonali ai insulinei sînt reprezentați de glucagon, hormonul de creștere (STH), catecolaminele, glucocorticoizii și ACTH, hormonii tiroidieni și TSH.

Toți hormonii antagoniști acționează prin stimularea formării de 3′5′ AMP ciclic intracelular, sub acțiunea căruia are loc în ultimă instanță glicogenoliza hepatică.

Din expunerea succintă de mai sus se deduc două concluzii:

1. Echilibrul realizat este un echilibru dinamic.
2. Homeostazia glicemică nu este decît o consecință a reglării energetice.

Rezultă că sindroamele hiperglicemice corespund la următoarele situații fiziopatologice:

— lipsa unei secreții corespunzătoare de insulină la nivelul pancreasului (sau blocarea acțiunii periferice a insulinei printr-o cauză oarecare);
— un consum defectuos de glucoză la nivel celular;
— o adaptare necorespunzătoare a debitului cardiac;
— o hipersecreție de hormoni antagoniști.

Toate acestea vor avea drept consecință o scădere a consumului periferic de glucoză și creșterea glicemiei.

Sindroamele hiperglicemice așa cum reiese din prezentarea succintă făcută pînă acum sînt următoarele:

1. Sindrom hiperglicemic prin absența de insulină (diabet zaharat insulinodependent). Pe plan fiziopatologic totul s-ar explica prin absența totală a secreției de insulină la nivelul celulelor beta pancreatice. Nu există nici o tulburare metabolică intracelulară a glucozei, ci dificultate de pătrundere a acesteia intracelular.

Această formă de diabet întîlnită mai ales la copii și tineri poate avea la origine diverși factori etiologici: ereditatea, afecțiuni virale, tratamente sau hipersecrețiile hormonale, stressul etc.

2. Sindromul hiperglicemic insulinoindependent (nu necesită insulină pentru echilibrare), este întîlnit de obicei peste vîrsta de 40 de ani (dar și la vîrste mai tinere) și care prezintă în mod paradoxal o cantitate de insulină circulantă mai crescută decît la individul normal.

3. Sindromul hiperglicemic tranzitoriu se întîlnește: a) consecutiv unui traumatism cranian, unei meningite, unei crize comițiale; b) secundar unui accident cardio-vascular acut: infarctul miocardic (în cazul cînd infarctul nu este o complicație a unui diabet zaharat clinic sau latent); c) în unele sarcini (a nu se confunda cu diabetul zaharat declanșat în timpul sarcinii).

După Jackson toate aceste tulburări metabolice tranzitorii trebuie încadrate în stadiul I de prediabet.

4. Glicozuriile nehiperglicemice sînt tulburări izolate de reabsorbție tubulară a glucozei. Cităm:

- diabetul renal caracterizat prin glicozurie fără hiperglicemie. Întrucît această boală se complică frecvent cu un diabet zaharat, trebuie considerată în cele mai multe cazuri ca un prediabet;
- tubulopatii complexe din care menționăm: tubulopatiile căpătate (toxice, carențiale) și tubulopatiile congenitale (sindromul Toni-Debré-Fanconi, sindromul Löwe).

Majoritatea autorilor consideră că boala diabetică are cel puțin în unele din cazuri o evoluție stadială, în care forma clinică manifestă este ultima etapă din cele patru stadii: diabet potențial sau prediabet (stadiul I); diabet latent (stadiul II); diabet chimic sau asimptomatic (stadiul III); diabet zaharat clinic manifest (stadiul IV de evoluție).

1. Diabetul zaharat *clinic manifest* (stadiul IV sau ultimul stadiu de evoluție) este forma clasică cunoscută a diabetului, caracterizată prin simptomatologia specifică: hiperglicemie à jeun, glicozurie, poliurie, uneori polidipsie și polifagie.

2. Diabetul *chimic*, sau asimptomatic (stadiul III de evoluție) este forma care se pune în evidență numai prin modificarea curbei de hiperglicemie provocată sau a constantei K obținută prin calculul vitezei de metabolism a glucozei. Glicemia „à jeun" la acești bolnavi este normală.

3. Diabetul *latent* (stadiul II de evoluție) reprezintă o formă evolutivă în care, pentru punerea în evidență a tulburării existente în metabolismul glucidic, este necesar să se recurgă la proba Fajans-Conn, întrucît curba hiperglicemiei provocate sau a constantei K este nemodificată. Administrînd o anumită cantitate de cortizon (50 mg cu 12 și cu două ore înainte de efectuarea probei de hiperglicemie provocată la un subiect cu greutate normală sau 2 × 60,5 mg în caz că greutatea depășește 80 kg) toleranța la glucoză scade în cazul existenței bolii diabetice, evidențiind astfel perturbarea metabolismului glucidic.

4. Prediabetul, sau diabetul potențial (sau stadiul I de evoluție) definește tot ceea ce se găsește deasupra graniței cu diabetul latent. În acest stadiu toate testele uzuale cunoscute și aplicate pentru depistarea bolii sînt negative. Faza de prediabet este în continuă mișcare: cu cît metodele de explorare vor fi mai fine, cu atît faza de prediabet va fi mai scurtă. Prediabetul nu poate fi privit ca o perioadă premorbidă, el aparținînd însăși maladiei diabetice.

În stadiul actual de cunoștințe, deși în ultimul timp s-au descris o serie de modificări biologice, diagnosticul de „Prediabet" se poate presupune pe baza unor date anamnestice sau clinice, dar nu admise cu certitudine. De asemenea trebuie reținut că nu este obligatoriu ca diabetul potențial să se transforme în viitor în diabet zaharat clinic manifest.

Deci prediabetul poate fi definit ca acea stare a persoanelor care, eventual, vor dezvolta un diabet şi la care, în momentul examinării toate testele cunoscute de depistare sînt normale.

Pe baza clasificării lui Jackson, considerăm că următoarele situaţii pot fi luate în discuţie pentru diagnosticul clinic de prediabet:

a) Cînd ambii părinţi ai subiectului cercetat sînt diabetici se poate presupune prediabetul în proporţie de 100%, avînd în vedere că subiectul este homozigot pentru gena diabetică; aceeaşi situaţie se admite şi în cazul gemenilor univitelini, atunci cînd unul dintre ei suferă de diabet zaharat.

Sînt suspecţi în proporţie de 80%, cei care au un părinte diabetic şi două rude apropiate în familie bolnave de diabet zaharat.

Sînt suspecţi într-un procent de 60%, cei care au un părinte şi o rudă diabetică printre bunici, unchi, mătuşi etc.

Sînt suspecţi într-un procent de 40%, cei care au un părinte şi un văr cu diabet zaharat.

b) Mamele care aduc pe lume copii cu greutatea mult peste media normală: cînd greutatea depăşeşte la naştere 4 500 g, se poate pune problema unui prediabet al mamei; la o greutate a fătului în jur de 6000 g, posibilitatea mamei de a face diabet zaharat este maximă. Macrosomia rămîne una din caracteristicile majore ale nou-născutului din mamă prediabetică sau diabetică.

c) Mamele care nasc feţi morţi sau mor la cîteva zile după naştere.

d) Femeile care au prezentat la una sau mai multe sarcini o glicozurie, fie semne de toxemie gravidică, fie hidramnios etc.

e) Subiecţii obezi, în special cei cu obezitate de tip android.

În perioada de prediabet s-au descris în ultimul timp unele modificări biologice ca: a) hipersecreţie de insulină, observată nu numai la suferinzi de obezitate ci şi la celelalte forme de prediabet. b) Creşterea raportului venulă/arteriolă la nivelul conjunctivei bulbare. Calculat pe microfotografii, raportul este la omul normal de 2,29±0,26. În prediabet raportul este de 4,22±0,5 la 92% din cazurile studiate. c) Modificări ale vaselor mici din derm, vizibile cu microscopul electronic.

Criteriile de diagnostic ale prediabeticilor rămîn însă în continuare cele anamnestice şi clinice.

Clasificarea diabetului zaharat clinic manifest nu este nici pînă astăzi satisfăcătoare.

Încă din 1936 Himsworth a deosebit în cadrul acestei boli două forme clinice fundamentale: diabetul zaharat insulinodependent şi diabetul zaharat insulinoindependent, forme care reies din însuşi tipul de manifestare clinică a bolii.

Alţi autori, pe baza unei clasificări propusă de un comitet de experţi O.M.S. în 1964, propun o clasificare adaptată etiopatogenetic la situaţia existentă în clinică:

— *diabet zaharat ereditar primar*, esenţial, caracterizat prin apariţie spontană, transmitere ereditară, şi evoluţie stadială. În cadrul acestei forme şi-ar găsi locul ambele tipuri de diabet descrise de Himsworth;

— *diabet zaharat secundar pancreatic*, datorit unei afecţiuni pancreatice intercurente (pancreatite, hemocromatoze etc.);

— *diabet zaharat secundar extrapancreatic*, de cauză endocrină (acromegalie, boala Cushing, boala Basedow, feocromocitom), sau iatrogen.

Diabetul zaharat extrapancreatic de cauză endocrină sau prin anihilare traumatică, chirurgicală, sau tumorală a țesutului pancreatic insular este mult prea rar în clinică pentru a constitui o problemă cu caracter social.

Diabetul zaharat primitiv ar îmbrăca de fapt două forme distincte din punct de vedere al momentului de apariție, al caracterului său evolutiv și al nevoii de insulină:

1. *Diabetul zaharat de maturitate*, relativ stabil din punct de vedere evolutiv și *insulinoindependent*, în cele mai multe cazuri.
2. *Diabetul zaharat juvenil* de cele mai multe ori instabil, cu tendință la cetoză și întotdeauna *insulinodependent*.

În opinia noastră în categoria de diabet zaharat idiopatic, primar, trebuie făcută distincția între două categorii diferite: diabet ereditar (întîlnit de noi în 38% din cei 22 334 diabetici în evidență la Centrul de Boli Metabolice din București în anul 1975) și diabet idiopatic (sau primar) neereditar, adică de cauză necunoscută.

Redăm mai jos clasificarea propusă de noi pe baza considerentelor de mai sus:

I. *Diabet zaharat idiopatic* (primar)
  A. Ereditar
  B. Neereditar (de cauză necunoscută)

II. *Diabet zaharat secundar*
  A. *Pancreatic*
    — infecții virale
    — scleroză pancreatică
    — pancreatectomie
    — pancreatite
    — hemocromatoză
    — tumori și chisturi
  B. *Endocrin*
    — de sarcină
    — hipofizar — acromegalie
    — suprarenalian — sindrom Cushing
                               — feocromocitom
    — tiroidian — hipertiroidism
    — pancreatic — glucagonom
  C. *Stress acut sau cronic*
    — traumatisme fizice sau psihice
    — intervenții chirurgicale
  D. *Para sau post terapeutic* (iatrogen)
    — corticoizi
    — tiazide
    — diazoxid
    — anticoncepționale
  E. *Forme speciale*
    — diabet lipoatrofic

În anul 1980, Comitetul de experţi O.M.S., preluînd datele publicate în 1979 de „National Diabetes Data Group" (SUA) propune următoarea clasificare a diabetului zaharat:

A. Clase clinice
  I. Diabetul zaharat
    a) tipul insulinodependent sau tipul I (DZI)
    b) tipul noninsulinodependent (DZN) sau tipul 2
      — non obez (DZNN)
      — obez (DZNO)
    c) alte tipuri de diabet zaharat: pancreatopatii, endocrinopatii, medicamentos, anomalii de receptori, sindroame genetice.
  II. Scăderea toleranţei la glucoză (STG)
    a) nonobezi
    b) obezi
    c) STG la glucoză asociate cu unele condiţii sau sindroame
  III. Diabet zaharat gestational (DZG)
B. Clase cu risc statistic crescut:
  1. Scăderea toleranţei la glucoză anterioară (STGA): persoane care în antecedente au prezentat hiperglicemie (femei cu diabet zaharat gestational, obez cu STG, infarct miocardic acut, arsuri, infecţii chirurgicale abdominale).
  2. Scăderea toleranţei la glucoză potenţială (STGP). Sînt persoane cu risc crescut: frate geamăn al DZID, descendenţi de DZI, (mama, copil, macrosomi etc.).

Aceste clasificări trebuie cunoscute în paralel cu cele anterioare urmînd ca viitorul să decidă.

Pentru nevoile uzuale menţinem în clinică vechea clasificare a lui Himsworth; diabet zaharat insulinodependent şi diabet zaharat insulinoindependent la care adăugăm însă formele particulare: de maturitate, de tip juvenil, senil, secundar pancreatic şi evident hiperglicemiile secundare altor boli.

Baze clinice şi paraclinice. Simptomatologia diabetului zaharat diferă după formă clinică. Tabloul clasic descris prin triada simptomatică polidipsie, poliurie, polifagie, se întîlneşte numai în jur de 25—35% din cazuri, în rest debutul fiind atipic, iar diagnosticul datorîndu-se adesea unui examen medical întîmplător, sau unor complicaţii.

Tabloul biologic este dominat de hiperglicemia „à jeun" şi prezenţa glicozuriei. Existenţa unei glicemii normale „à jeun" (70—110 mg% după metoda cu ortotoluidină, sau 80—120 mg% cu metoda Hagedorn) nu exclude posibilitatea existenţei unui diabet zaharat în faza asimptomatică. Pentru acest motiv diagnosticul se va stabili după cercetarea glicemiei postprandiale, sau după efectuarea probei de hiperglicemie provocată (o glicemie peste 120 mg%).

Prezenţa glicozuriei permite diagnosticul de diabet zaharat, atunci cînd corespunde unor valori glicemice ridicate. În caz contrar sugerează existenţa unui diabet renal.

Forme clinice. 1. *Diabetul insulinodependent* este întîlnit numai în 25—35% din totalitatea cazurilor de diabet survenite în general sub vîrsta de 40—45 ani, dar apare și peste această vîrstă. Debutul este de obicei brutal (adesea prin comă inaugurală precedată de simptomatologia clasică). Sindromul de denutriție azotată este totdeauna prezent și este pus în evidență prin hiperaminoacidemie, hiperaminoacidurie, excreție exagerată de azot, exagerarea coeficientului de imperfecție ureogenică.

În cadrul diabetului insulinodependent deosebim diabetul juvenil, diabetul adultului tînăr, sau diabetul de maturitate insulinodependent.

Diabetul juvenil este forma clinică în care boala a debutat pînă la vîrsta de 18—20 ani. Proporția de diabet juvenil este în țara noastră cam de 2,5—3% din numărul total de diabetici aflați în evidență.

După vîrsta debutului distingem:

a) diabetul juvenil propriu-zis care ar cuprinde bolnavii între 15—20 ani și care din punct de vedere clinic sînt asemănători cu diabetul insulinodependent al adultului tînăr.

b) diabetul infantil cuprinde formele clinice debutate între 4—14 ani. Este perioada diabetului de mare instabilitate datorită unor factori ca: dezvoltarea fizică, agitația motorie, pubertatea, lipsa de supraveghere și absența unui regim corespunzător etc. În această perioadă acidocetozele și uneori comele hiper- și hipoglicemice sînt frecvente, iar bolile infecțioase caracteristice vîrstei pot agrava evoluția bolii.

c) Diabetul copilului mic, între 0—4 ani, constituie o formă clinică foarte rară, ușor de tratat și la care diagnosticul este pus, de obicei, cu ocazia unei come inaugurale.

2. *Diabetul insulinoindependent* este forma cea mai frecventă de diabet zaharat (60—70% din totalitatea cazurilor de diabet). Apare în general, după vîrsta de 40—45 ani, evoluează fără acidocetoză și fără denutriție azotată. Debutul este insidios, uneori imposibil de precizat anamnestic. Adesea este pus în evidență printr-un examen medical întîmplător sau datorită unei complicații a diabetului (prurit vulvar, balanită, astenie genitală, tulburări menstruale, eczemă sau piodermită etc.).

Sindromul hiperglicemic totdeauna prezent se însoțește de o glicozurie variabilă. Toleranța la glucide depășește frecvent 110 g. Echilibrul azotat este normal.

În această formă, care nu necesită insulină pentru a se echilibra (se echilibrează prin tratament oral și regim, sau numai prin regim alimentar) se întîlnesc frecvent maladii cronice degenerative (micro- și macroangiopatie diabetică, polinevrită etc.).

3. *Diabetul senil* are un caracter aparte care-l deosebește etiopatogenic și terapeutic, atît de diabetul de maturitate cît și de cel juvenil.

4. *Diabetul iatrogen* apare ca o consecință a unui tratament prelungit cu steroizi, tiazide sau anticoncepționale, are caracter benign, nu necesită insulină pentru a fi echilibrat și dispare după un timp de la întreruperea tratamentului.

5. Diabetul zaharat prin *hipercorticism*, sau sindromul Cushing, se caracterizează prin obezitate, hipertensiune arterială, hiperglicemie, virilism și osteoporoză. Se datorește unei hipersecreții prelungite de 11-oxisteroizi datorită unui adenom, carcinom sau hiperplazii bilaterale de corticosuprarenală.

Dacă intervenţia operatorie este posibilă se pot obţine ameliorări în toate cazurile, iar la mai mult de 50% chiar dispariţia tulburărilor de glicoreglare.

Complicaţii. Complicaţiile diabetului zaharat clinic manifest sînt fie manifestări acute (come diabetice sau come hipoglicemice) datorită unei subdozări sau supradozări a necesităţilor de insulină sau indisciplinei bolnavului, fie manifestări degenerative cronice (retinopatie, boală Kimmelstiel-Wilson, ateroscleroză cerebrală, arteriopatie a membrelor inferioare, coronaropatie etc.), care apar în cadrul evoluţiei bolii.

1. *Coma diabetică* acidocetozică reprezintă faza terminală a insuficienţei totale de insulină. Este rezultatul unei acidoze metabolice primitiv-celulare şi îşi are originea în tulburările profunde de metabolism intermediar, modificările extracelulare fiind secundare primelor. Originea iniţială a tulburărilor se datoreşte insuficienţei secretorii de insulină, fapt care are drept consecinţe principale hiperglicemia şi tulburările de gliconeogeneză, tulburări ale echilibrului acido-bazic (respectiv acidoza metabolică) şi în sfîrşit modificări ale diverşilor factori endocrini contingenţi (hipofizari, corticosuprarenali, medulosuprarenali etc.).

Clinic, în evoluţia unei acidocetoze diabetice, se deosebesc 4 stadii evolutive:

a) stadiul de acidocetoză incipientă perioadă în care mecanismele de compensare sînt încă păstrate;

b) stadiul de acidocetoză moderată, perioadă în care există o scădere a pH-ului sanguin datorită scăderii rezervei alcaline;

c) stadiul de precomă, acidocetoză severă, în care există păstrată încă viaţa de relaţie;

d) stadiul de comă diabetică, caracterizat prin acidoză metabolică profundă, deshidratare accentuată şi pierderea vieţii de relaţie.

Din punct de vedere clinic o comă diabetică este o stare de acidocetoză gravă cu prostraţie, stupoare, în care bolnavul pare a-şi fi pierdut cunoştinţa, dar răspunde la excitanţii fizici puternici şi numai după o evoluţie mai îndelungată se instalează o comă profundă.

Un criteriu de diagnostic deosebit de important este prezenţa respiraţiei Kűssmaul cu mişcări ample şi profunde, respiraţie zgomotoasă. Acest tip de respiraţie traduce excitarea centrilor bulbari prin CO_2 acumulat în sînge. Mirosul acetonic al respiraţiei confirmă diagnosticul de comă diabetică.

Un alt criteriu de diagnostic al comei diabetice este deshidratarea importantă de tip celular şi extracelular, prezentă întotdeauna. La examenul neurologic al acestor come nu se găsesc semne de localizare. Reflexele sînt diminuate sau abolite. Chiar în comele profunde există un rudiment de relaţie cu mediul extern (răspunde la excitanţi externi puternici).

Din punct de vedere biologic, coma diabetică se caracterizează prin alterări grave ale unor constante biologice în sînge [rezervă alcalină scăzută (15—10 mEq bicarbonaţi %), pH scăzut (sub 7,10—6,9), pCO_2 scăzut (20—15 mmHg), Na^+ scăzut (130—120 mEq‰), K^+ crescut (6—7 mEq g‰), hiperglicemie (4—6—8 g‰), hipercetonemie)] şi în urină [(prezenţa glicozuriei şi cetonuriei intense, pH urinar scăzut (4,3—4,5), diureză crescută de tip osmotic etc.)].

2. *Angiopatia diabetică* (complicaţie vasculară diabetică). Termenul de angiopatie diabetică trebuie înţeles ca fiind o noţiune mai largă în a cărei sferă intră următoarele:

a) interesarea vaselor mari, macroangiopatia diabetică, arteriopatia diabetică, manifestările coronariene, unele accidente vasculare, cerebrale etc.

b) interesarea vaselor mici, microangiopatia diabetică, în care se includ: glomeruloscleroza diabetică, retinopatia diabetică, unele manifestări cutanate, musculare, ce pot fi atribuite leziunilor vaselor mici şi foarte probabil şi o parte din manifestările neuropatiei diabetice.

Un rol important în apariţia angiopatiei diabetice îl are starea de echilibru metabolic a diabeticului pe perioade mai îndelungate de timp. Complicaţia vasculară apare preponderent în primii 10 ani de evoluţie a bolii. Acest fapt se remarcă atît în diabetul zaharat juvenil cît şi la diabetul de maturitate. De fapt la diabetul juvenil se remarcă apariţia majorităţii complicaţiilor în primii 20 de ani de activitate, spre deosebire de diabetul de maturitate, unde se observă că acesta continuă şi în fazele mai tardive ale bolii.

Debutul angiopatiei diabetice nu este niciodată brusc. Există stadii funcţionale îndelungate ce preced forma organică.

Angiopatia diabetică cu formele sale, macro- şi microangiopatia — are un caracter ubicuitar, interesînd toate sectoarele circulaţiei. Toate componentele pereţilor vasculari participă la realizarea tabloului angiopatic, deşi această participare este inegală, de la caz la caz, uneori predominînd modificările de membrană bazală, alteori cele endoteliale sau ale musculaturii vaselor.

Patogenia exactă a angiopatiei diabetice nu poate fi considerată ca definitiv elucidată. Un rol deosebit îl are, în prevenirea bolii, buna echilibrare a diabetului zaharat prin regim alimentar controlat şi medicaţie antidiabetică corectă, la timp şi competent administrată.

Tratament. Tratamentul diabetului zaharat se bazează pe regim alimentar, insulină şi/sau tratament oral.

1. *Regimul alimentar* în diabetul zaharat are o importanţă deosebită, descoperirea insulinei şi a terapiei orale nemodificînd cu nimic acest punct de vedere. El trebuie să asigure o cantitate suficientă de glucide şi o cantitate echilibrată de proteine şi lipide. Ca principiu se va porni de la condiţiile de hrană necesare omului sănătos de aceeaşi vîrstă şi sex, aflat în aceleaşi condiţii de viaţă şi muncă.

După cum se cunoaşte, pentru un om la pat în repaus absolut sînt necesare zilnic 20—25 cal/kg.; pentru un om care prestează muncă sedentară sînt necesare circa 30—35 cal/kg; pentru un om cu muncă medie sînt necesare circa 35—40 cal/kg, iar în caz de muncă grea sînt necesare circa 40—45 cal/kg. Numai în cazuri excepţionale de muncă foarte grea se pot administra 50—60 cal/kg. De asemenea peste vîrsta de 45—50 ani cantitatea calorică globală calculată la greutatea ideală se va reduce cu circa 10%, pentru a evita eventuala creştere ponderală. Repartiţia raţională a principiilor alimentare la un om normal este de 55—60% pentru glucide, 25—30% pentru lipide şi 11—15% pentru proteine. Din cantitatea totală de proteine, cel puţin 50% vor fi proteine de origine animală, proteine cu valoare biologică mare; din cantitatea totală de lipide, numai 1/3 pînă la 1/2 va fi administrată sub formă de grăsimi de origine vegetală, restul fiind grăsimi de origine animală. Glucidele preferate sînt cele provenite din seminţe, rădăcinoase etc., şi mai puţin glucidele rafinate sau semirafinate.

La copilul diabetic se va ţine seama de faptul că organismul său este în continuă dezvoltare cu modificări hormonale ce necesită o permanentă adaptare a terapeuticii.

Nevoile energetice ale copilului sănătos, în raport cu vîrsta sînt următoarele:

Între	2—4 ani:	100—110 cal/kg
	5—6 ani:	85 cal/kg
	6—9 ani:	70 cal/kg
	19—12 ani:	55 cal/kg
	12—15 ani:	50 cal/kg.

Regimul echilibrat al copilului este alcătuit din 50—60% glucide, 15—20% protide şi 25—30% lipide. În mod deosebit trebuie insistat pe asigurarea ca cel puţin 50% din proteinele administrate să fie de origine animală.

Regimul alimentar al bolnavului diabetic, copil sau adult, va respecta pe cît posibil principiile alimentaţiei raţionale menţionate mai sus. Regimul în diabet trebuie să fie compus din 40% glucide, 20% proteine, 40% lipide. La copii cantitatea de glucide poate să fie crescută pînă la 45, sau chiar 50%, iar lipidele vor fi mai scăzute.

În prescrierea regimului se va ţine — în primul rînd — seama de toleranţa la glucide a bolnavului.

Stabilirea toleranţei la glucide se face prin administrarea unui regim cu cantitate fixă de glucide timp de 2—3 zile, perioadă în care se va colecta urina zilnic pe 24 ore, determinîndu-se cantitatea de glucoză eliminată. Se va calcula media zilnică a glicozuriei pe 3 zile. Astfel, dacă un bolnav care a ingerat zilnic 200 g glucide, elimină în prima zi 60 g glucoză, în a doua zi 80 g glucoză, iar în a 3-a zi 70 g glucoză, media zilnică a glicozuriei este de 70 g, iar toleranţa la glucide a bolnavului va fi egală cu 200—70 = 130 g glucide. Dacă bolnavul examinat este un vechi diabetic insulinodependent la care tratamentul nu poate fi întrerupt şi dacă acest tratament constă din 40 u.I.O. administrată zilnic, toleranţa aceluiaşi bolnav este calculată scăzînd şi glucidele echilibrate cu ajutorul insulinei (40 × 2 = 80 g glucide), adică 130 — 80 = 50 g glucide.

După calculul toleranţei la glucide se va alcătui regimul bolnavului, ţinîndu-se seama de vîrsta, sexul, condiţiile de viaţă şi de muncă ale acestuia.

Regimul preconizat de noi cuprinde în mod obişnuit, la adulţii cu greutate normală între 200—250 g glucide zilnic. Proteinele şi lipidele vor completa restul necesarului caloric. La bolnavii diabetici supraponderali se pot administra şi 120—150 g glucide sau chiar mai puţin, în cadrul unui regim hipocaloric controlat; glucidele permise vor fi din cereale, seminţe, rădăcinoase, fructe, zarzavaturi.

Astfel, alimentele cu 5% hidraţi de carbon pe care le putem prescrie sînt: varza, conopida, sparanghelul, lăptucile, spanacul, ştevia, păpădia, andivele, ardeii graşi, vinetele, dovleceii, bamele, castraveţii, fasolea verde, ridichile, roşiile, ciupercile etc.

Legumele care conţin 10% hidraţi de carbon sînt: morcovii, ceapa, prazul, sfecla, ţelina, fasolea ţucără, mazărea verde proaspătă.

Legumele care conţin 20% HC sînt cartoful, fasolea uscată, fiartă, lintea fiartă, mazărea boabe fiartă.

Dintre fructe menţionăm pe cele cu 10% glucide: fragii, căpşunile, portocalele, mandarinele, merele, piersicile, vişinele, cireşele, gutuile şi pe cele cu

20%: bananele, perele pergamute, prunele uscate şi strugurii. (Sînt fructe şi cu 15% glucide ca: merele ionatane, prunele coapte.)

Celelalte alimente mai frecvent utilizate au următorul conţinut în glucide: mămăliga 12%, pastele făinoase cîntărite fierte 20%, cartofii fierţi sau copţi 20%, pîinea 50%.

Cunoscînd cantitatea în glucide a alimentelor, este uşor de prescris regimul bolnavului cu diabet.

Completarea calorică a regimului acestor bolnavi se face cu proteine şi lipide, aşa cum s-a arătat anterior.

Pentru un diabetic de 70 kg care prestează o muncă semigrea, la valoarea medie totală în jur de 2400 cal. zilnic, principiile alimentare administrate pot fi repartizate astfel:

— 220 g glucide	— 880 cal.
— 105 g proteine	— 420 cal.
— 120 g grăsimi	— 1 080 cal.
Total:	2 380 cal.

Regimul diabeticului tinde deci să se apropie de regimul echilibrat, raţional, al omului normal. Cantitatea de glucide uşor diminuată (omul sănătos consumă în medie 300—400 g glucide zilnic) nu este un impediment şi nici nu dăunează echilibrului metabolic al bolnavului.

Regimul va fi modificat în anumite stări fiziologice (sarcină, alăptare), sau patologice.

Repartiţia alimentaţiei în cursul zilei va fi fracţionată pe 5—6 mese zilnic; în cazul cînd bolnavul face tratament cu insulină ordinară va primi cîte o priză de insulină numai înaintea meselor principale (dimineaţa, prînz şi seara), în raport cu toleranţa la glucide a bolnavului.

Cînd tratamentul constă într-o singură injecţie de insulină cu acţiune lentă, bolnavul va mînca obligatoriu 5—6 mese zilnic, cu o distanţă între ele în jur de 3 ore. Cantitatea cea mai mare de glucide va fi administrată astfel, încît resorbţia lor intestinală să coincidă cu vîrful maxim de acţiune hipoglicemiantă a insulinei.

Fructele şi legumele vor ocupa un loc important în alimentaţia diabeticului, datorită bogăţiei lor în săruri de potasiu şi vitamine. În caz de complicaţii renale, acestea vor trebui să constituie regimul de bază, pîinea fiind înlocuită în cea mai mare parte cu cartofi.

În diabetul cu diverse complicaţii regimul va fi prescris de medic de la caz la caz, în raport cu maladia supraadăugată.

2. *Insulinoterapia* rămîne în continuare unul dintre mijloacele cele mai bune de echilibrare a metabolismelor intermediare la peste 25—35% dintre diabetici. La dispoziţia medicului practician există astăzi un număr important de varietăţi de insulină.

Dintre cele mai importante insuline folosite la noi în ţară menţionăm:

a) *insulinele cu acţiune rapidă*: insulina ordinară;

b) *insuline cu acţiune lentă*:

— insuline cu acţiune intermediară: NPH insulina, Kombinsulin (Hoechst), Komb-Insulina S (Hoechst), Isophan Zinc-Insulina, HG-Insulina (Hoechst), HG Insulina S (Hoechst), insulina Novo semilentă, Diinsulina, Insulina monocomponent semilentă;

— insuline cu acţiune prelungită: Protamin-Zinc-insulinele (Globin-Zinc-Insulina), Zinc-insulinele (Novo-Lente, Novo-ultralente), Long-Insulina (Hoechst), Insulina monocomponent lentă, Rapitard.

a) Insulina cu acţiune rapidă folosită la noi în ţară este insulina ordinară (sau obişnuită) — soluţie de insulină cristalizată — extrasă din pancreasul de vacă sau de porc. Prin cristalizare şi recristalizare se reuşeşte purificarea insulinei şi eliminarea în parte a proteinelor străine, în particular a glucagonului.

Insulina se măsoară în unităţi: o unitate este cantitatea de extract insular care administrată unui iepure sănătos de circa 2 kg, după 24 ore de foame, îi produce o scădere a glicemiei pînă la 45 mg%. Unii autori consideră că unitatea fiziologică de insulină este cantitatea de extract care administrat la un iepure de 2 kg determină în următoarele 3 ore o scădere a glicemiei de la 1,5 g‰ (normalul la iepure) la 0,45 g‰.

Preparatele de insulină ordinară existente în comerţ sînt soluţii limpezi la pH-ul 2,5—2,8 prezentate în flacoane de 5 ml la concentraţia de 40 UIO pe ml (200 UIO pe flacon).

Există preparate de insulină ordinară produse de firme străine în flacoane de 10 ml conţinînd 20, 40 sau 80 UIO insulină pe ml. Acest lucru trebuie cunoscut de medicul practician sau de către bolnav pentru a nu greşi cantitatea de insulină injectată. Insulina are un termen de valabilitate care figurează pe flacon.

De obicei insulina existentă în comerţ se prepară din pancreas de bovine sau de porcine. Insulina frecvent folosită este cea de bovine, lăsîndu-se ca insulina de porcine să fie folosită mai ales în rezistenţele la insulină.

Tratamentul cu IO se face prin injectarea subcutanată sau intravenoasă a cantităţii de insulină stabilită de medic. Calea intramusculară a fost părăsită datorită imposibilităţii unui control eficace al acţiunii terapeutice. Datorită faptului că este distrusă în mediu acid, insulina nu poate fi administrată per oral.

Flaconul de insulină se păstrează la rece (între 4°—7°C), evitînd bineînţeles îngheţul. Înainte de a fi folosită, flaconul de insulină va fi încălzit în mînă, întrucît injectarea de soluţie rece provoacă dureri.

Deoarece alcoolul inactivează insulina, seringa şi acul vor fi dezinfectate prin fierbere. Dezinfectarea pielii cu alcool trebuie făcută cu mare atenţie iar injectarea substanţei se va face numai după evaporarea alcoolului şi ştergerea pielii cu un tampon de vată sterilizat prin fierbere.

Administrarea subcutanată se face cu circa 20—30′ înaintea meselor. Insulina ordinară devine activă la 20—30′ şi are un maximum de acţiune între 2 şi 4 ore; acţiunea ei dispare la 6—8 ore de la injectare.

Calea i.v. este folosită în caz de comă diabetică. Acţiunea începe imediat, este maximă între 30—60′ şi dispare după circa 90′.

Cantitatea de insulină prescrisă zilnic este în raport de toleranţa la glucide, de cantitatea de glucide administrată la o masă şi, eventual, de sensibilitatea la insulină a bolnavului.

Calculul necesităţilor de insulină se face aşa cum s-a arătat anterior, pentru un om cu pragul renal la glucoză normal, în raport cu cantitatea de glucoză eliminată în urina din 24 ore, şi anume pentru 2 g glucoză eliminată este necesară 1 unitate IO. Trebuie avut în vedere că acest calcul trebuie făcut la întreaga cantitate de glucoză eliminată în urină. Pentru a evita eventualele hipoglicemii terapeutice, este indicată menţinerea unei glicozurii de control de 10—15 g în urina din 24 ore. De asemenea în anumite stări patologice, cum ar fi în insuficienţa renală decompensată, necesarul de insulină scade şi nu mai poate fi stabilit după glucoza eliminată în urină. La diabeticii în vîrstă adesea pragul renal este mai crescut, iar glicozuria nu mai poate fi considerată un test de echilibrare al diabetului.

Repartiţia insulinei se face în raport cu necesarul de insulină pe 24 ore şi cu cantitatea de glucide administrată la masa respectivă. Se indică, indiferent de cantitatea de insulină necesară, ca administrarea prizelor de insulină ordinară să se facă înaintea fiecărei mese principale (dimineaţa, prînz şi seara), doza de insulină de dimineaţă să fie mai mare (sau egală) cu cea de la prînz şi mai mare decît la masa de seară. Astfel la un necesar de 60 UI, de IO noi preconizăm 24 U dimineaţa, 20 U la prînz şi 16 U seara sau în unele cazuri 22—24 — 16 U. Această atitudine este impusă de faptul că dimineaţa cantitatea de acizi graşi şi de cortizol circulant este mult mai mare, fapt care creează o anumită insulino-rezistenţă periferică (Colloard). Trebuie avut în vedere de asemenea că distanţa între masa de seară şi cea de dimineaţă să nu fie prea mare, fiindcă există pericolul decompensării din timpul nopţii.

Uneori este indicat, avînd în vedere dezechilibrul care survine în timpul nopţii, să se administreze o a 4-a priză de insulină ordinară în cursul nopţii, de preferinţă între orele 1 şi 2. Preferabil în această situaţie, ca bolnavul să ingere o anumită cantitate de glucide (sub forma unui pahar de lapte dulce).

Totuşi, cînd cantitatea de IO necesară echilibrării diabetului depăşeşte 70—80 UI este indicat să se recurgă la înlocuirea sa cu formele lente ale insulinei, care prezintă următoarele avantaje:

— din cauza resorbţiei lente, acţiunea poate dura mai multe ore (12 ore în cadrul insulinelor medii; 20—24 ore în cadrul insulinelor lente); din aceeaşi cauză se poate administra numai 60—70% din cantitatea necesară de IO;

— insulina se poate administra într-una (insulinele lente), sau maximum două prize (insulinele medii).

b) *Insulinele lente* se împart din punct de vedere al sistemului de preparare în trei tipuri: Protamin-insulinele, Di-insulinele şi Zinc-insulinele.

Protamin-insulinele rezultă din formarea unui complex proteic insolubil la un Ph neutru. Protaminele sînt proteine alcaline cu PH-ul 10—12, iar prin combinarea lor cu insulină se ajunge la protamin-insulină. La pH-ul 7,5 se obţine o suspensie insolubilă. În ţesuturi, eliberarea insulinei se face treptat prin ruperea ei de protamină. Acţiunea începe la 2 ore, cu maximum de acţiune de 6—12 ore şi dispariţia ei la 18—20 ore.

Există două variante ale acestei insulin-protamine: insulin-histona şi insulin-globina.

Di-insulinele se fabrică după metoda blocajului acizilor aminaţi pusă la punct de Hallas-Miller. Nu există modificări în pH-ul de solubilitate. Acizii aminaţi sînt blocaţi cu izocianaţi rezultînd o izoinsulină la pH-ul 2,8 miscibilă cu IO.

Izoinsulinele se întrebuinţează numai în amestec cu IO. Sînt deci diinsuline. Diinsulinele sînt soluţii limpezi la pH-ul 2,8 dozate la 40 u/ml.

Se injectează s.c. Acţiunea lor este rapidă (1/2 oră ca la IO), maximă la 2—6 ore şi dispare în 12—14 ore.

Aceste insuline cu un timp de acţiune scurt au avantajul că nu conţin o proteină străină. Sînt foarte indicate în diabetul care necesită 2 injecţii pe zi.

Insulinele combinate cu zinc sînt puse la punct de Petersen și Schlichtkrull pe baza principiului modificării pH-ului de precipitare.

S-a observat că protamina nu e strict necesară pentru obținerea unei insuline insolubile în țesuturi. Simpla adăugare de zinc, în doze fiziologice, la insulinele foarte purificate, în prezența unui tampon acetat, este suficientă pentru prepararea zinc-insulinei. Astfel preparată, o suspensie de insulină rămîne stabilă, la pH-ul 7,5 și insolubilă, deci lent resorbabilă. Resorbția sa nu este de tip enzimatic, ci de tip fizico-chimic, fiind dependentă de condițiile tisulare locale.

După cum insulina folosită este amorfă sau cristalizată, prelungirea acțiunii sale diferă; 12—14 ore pentru cea amorfă, 20—30 ore pentru cea cristalizată.

Din amestecul acestor două tipuri de insuline rezultă zinc-insulina mixtă. Această insulină-maestec de 30% forma amorfă și 70% forma cristalină — începe să acționeze la 1 1/2 — 2 ore după injectare, acțiunea maximă este între 7 și 15 ore și se prelungește între 18—24 ore de la injectare. Acțiunea sa este destul de rapidă; durata de acțiune este de 18—24 ore. De aceea uneori este insuficientă pentru 24 ore. Pentru a completa aceasta în ultimul timp am introdus în unele cazuri, insulina ordinară înaintea mesei de dimineață și Insulina Novalente cu 2 ore înaintea mesei de prînz, cu rezultate bune în acele cazuri care nu se echilibrau numai printr-o singură priză de insulină Novo-lente.

Din punct de vedere al acțiunii lor hipoglicemiante insulinele se împart în insuline cu *acțiune intermediară* (medie) și insuline cu *acțiune prelungită.*

Insulinele cu acțiune intermediară cele mai cunoscute și folosite și la noi în țară sînt:

— NPH insulina (Neutral Protamine Hagedorn) rezultată din combinarea protaminică cristalizată în proporție fixă cu IO.: 50 gama protamină pentru 10 UIO.

Se obține astfel un produs mai pur, cu un pH ușor alcalin, cu acțiune regulată, existent în comerț în dozajul de 40 u/ml. Se injectează s.c., acțiune sa începînd la 1 oră, cu maximum de acțiune între 4—8 ore, durata de acțiune menținîndu-se pînă la 14—18 ore. Este indicată în diabetul insulino-dependent de gravitate medie. Se administrează în 1—2 prize zilnic (dimineața și seara) subcutanat. Glucidele vor fi administrate în 4—6 mese zilnic (dimineața, ora 11, prînz, ora 17 și seara ora 20—21). Nu se administrează niciodată intravenos. Este contraindicată în diabetul cu complicații, acidocetoze și comă diabetică, cu diverse infecții, la bolnavii operați.

Printre insulinele cu activitate similară menționăm: Isophan Zinc Insulina care este tot o NPH insulină, cu același efect și cu aceleași indicații. Este prezentată în flacoane de 5 ml, conținînd 200 u.i. (40 u.i. pe ml). Este o suspensie clară sterilă, în mediu apos de insulină cristalizată care conține zilnic și sulfat de protamină.

— *Komb-insulina* (Hoechst) este tot o insulină cu acțiune intermediară, de vacă sau de porc, compusă dintr-o parte insulină ordinară și 2 părți depôt-insulină. Acțiunea debutează la 1/2 oră după injecție, are un efect maxim între 1 1/2 oră — 4 ore și dispare după 9—12 ore.

— *HG-insulina* (Hoechst) este o soluție limpede de insulină bovină, al cărui efect intîrziat de acțiune este obținut prin adăugarea de globină umană bine purificată. Acțiunea debutează în prima oră, are un maximum de

5—7 ore după injecție și o durată de acțiune de 12—16 ore. Este prezentată în flacoane de 5—10 ml, dozate la 1 ml = 40 U.I. Conține 0,8 g globină umană pe ml soluție.

— Di-insulinele 50 și 75 sînt soluții de izoinsuline amestecate în proporție de 50%—75% cu insulina obișnuită.

Insuline cu acțiune prelungită.

— *Protamin-Zinc-Insulina* (I.Z.P.) este o suspensie cu pH-ul ușor alcalin, cu 40 UI/ml. Injectată pe cale subcutanată acțiunea sa începe la 3 ore, este maximă la 10—14 ore și dispare după 24 ore. Prezintă inconvenientul că acțiunea sa începe prea tîrziu de la injectare, are de asemenea un maximum de acțiune întîrziat, ceea ce poate antrena hipoglicemii nocturne sau intoleranțe locale (ca toate insulinele cu protamină).

— *Insulina Novo lente* (Insulina zinc mixtă). Se prezintă în flacoane de 10 ml conținînd în suspensie 400 UI insulină precipitată de zinc (conține 30% insulină amorfă, 70% insulină microcristale și 2 mg/zinc/100 UI). Nu provoacă decît rar fenomene alergice întrucît nu conține proteine străine. Acțiunea începe la 1 1/2—2 ore de la administrare, are o acțiune maximă de 7—15 ore și o durată medie de acțiune de 18—24 ore.

— *Long-Insulina* (Hoechst) este un amestec de insulină cristalizată și insulină amorfă de porc, cu clorhidrat de bis-4-aminoquinaldin-6)-N-N'-uree. Acțiunea debutează la o oră de la injectarea s.c., are un efect maxim la 3—8 ore după injecție, și o durată de acțiune de 18—26 ore. Se face sub forma unei singure injecții zilnice în doze ce pot ajunge pînă la 80 UI pe zi, dimineața cu o oră înaintea mesei.

Se prezintă în flacoane de 10 ml conținînd 400 UI pe flacon.

Insulinele monocomponente (MC) folosite în ultimii ani în terapia diabetului sînt insuline obținute printr-un procedeu tehnic deosebit (cromatografia pe coloană și schimbători de ioni). Insulina obținută astfel este o formă pură din care sînt eliminate impuritățile (proteine din pancreas, proinsulina ș.a.). Se evită astfel reacțiile alergice la insulină, formarea de anticorpi la insulină și rezistența la insulină.

Formele de insulină MC folosite la noi în țară sînt:

- Actrapid MC — insulina cu durata de acțiune de 6—7 ore, maximum de efect hipoglicemiant la 1/2—5 ore și începutul activității la 20'—30' de la injectarea s.c.
- Semilenta MC—suspensie neutră de insulină de bovine sau porcine. Durata de acțiune de la 1 1/2—16 ore cu un maximum de acțiune între 5—10 ore de la injectarea s.c. Se face cu o oră înaintea mesei de dimineață și seara.
- Rapitard MC — este amestec de Actrapid porcin (25%) și Semilenta bovină (75%). Își începe activitatea la 30—45' are o durată de acțiune de 20—22 ore cu un maximum hipoglicemiant de 3—14 ore. Se administrează s.c. în una sau două prize (dimineața și seara).
- Montard MC (porcină) cu o acțiune care începe la 1 1/2—2 ore de la injecție s.c., cu durata de acțiune de 22 ore și maximum hipoglicemiant între 7—15 ore. Se administrează dimineața sau la prînz cu 1 1/2—2 ore înaintea mesei.
- Lenta-MC (30% porcină și 70% bovină) are aceeași durată de acțiune ca Novolenta și se efectuează în același mod.

Cîteva probleme practice legate de tratamentul cu insuline sînt necesare a fi cunoscute atît de medic cît și de pacient.

— Insulinele vor fi păstrate la rece (+4° — +7°) în locuri uscate, ferite de îngheț. Insulina păstrată la temperatura camerei își pierde din activitate.

— Toate insulinele sub formă de suspensii trebuie bine agitate înainte de a se trage insulina în seringă.

— Insulina trasă în seringă se injectează imediat pentru a nu precipita cristale pe seringă.

— Singura insulină care se poate injecta i.v. în caz de comă este insulina ordinară. Toate celelalte insuline se injectează numai s.c.

— Sînt unii autori care consideră că în perfuziile cu ser glucozat care se fac uneori bolnavilor diabetici nu este indicat a se introduce insulină pe motiv că aceasta ar precipita și adera la peretele flaconului (fapt real dealtfel) sau ar fi antrenată brutal în circulație. Pe baza experienței noastre considerăm că nu există pericole care să contraindice o astfel de atitudine terapeutică. Rezultatele obținute de noi au fost totdeauna bune (în tratamentul comelor diabetice).

— Atunci cînd se fac amestecuri de insuline — insulină ordinară cu alte insuline lente ca protamin-insulina, depôt-insulina etc. (insulinele cu zinc nu se pot amesteca decît între ele) — este bine ca amestecul să se facă în momentul injectării mai ales atunci cînd insulinele respective au un pH diferit; insulinele monocomponente se pot amesteca între ele.

Cînd bolnavul cu diabet zaharat își face singur injecțiile cu insulină, i se va atrage atenția asupra tipului de seringă folosit, asupra felului cum se păstrează seringa, asupra locului unde se face injecția și asupra momentului cînd i se face injecția.

Seringa folosită este de 1—2 ml. În cazul seringii de 1 ml, fiecare diviziune corespunde cu 4 u.I. iar întreaga seringă la 40 U.I. Cînd seringa este de 2 ml, fiecare din cele 10 diviziuni corespunde la 8 u.I. (în cazuri cu diviziuni mai frecvente, o diviziune poate corespunde la 2 sau chiar 1 u. insulină).

Seringa se va fierbe zilnic, cel puțin o dată, timp de 30′ din momentul cînd apa începe să fiarbă. Între o injecție și alta seringa poate fi păstrată în alcool, însă pentru fiecare injecție acul folosit trebuie să fie sterilizat prin fierbere. În cazul în care seringa se păstrează în alcool, trebuie avut grijă, ca înainte de injectare să fie spălată cu apă distilată, avînd în vedere că alcoolul inactivează insulina.

Bolnavul se va spăla pe mîini înainte de fiecare injecție, va șterge bine cu alcool medicinal locul de injecție (lăsîndu-l să se usuce prin evaporare) după care se va injecta s.c. cantitatea necesară de insulină.

Locul de injecție este bine să fie schimbat în permanență. Se folosesc de obicei regiunile de pe partea antero-externă a coapselor și partea inferioară a abdomenului.

Reacții adverse mai importante pe care le poate provoca insulina la un diabetic sînt:

Reacțiile alergice. Alergia la insulină apare frecvent de la prima injecție, într-o proporție care variază de la 10 la 20%, iar după unii autori pînă la 55% din cazuri.

Din punct de vedere clinic se manifestă sub formă: de papulă eritematoasă sau nodul indurat subcutanat, indolor, ambele localizate la punctul de injecție.

Se descrie, uneori, în proporție care variază între 3 și 8% o reacție alergică generalizată manifestată prin: urticarie pe pleoape și pe față, eritem scarlatiniform generalizat, atingerea mucoasei labiale sau linguale, grețuri, vomismente, dureri abdominale, tulburări respiratorii, tulburări cardiovasculare (tahicardie, palpitații etc.). Această alergie nu declanșează nici astm, nici rinită, nici eczemă și se datorește unei reagine care poate fi pusă în evidență prin teste cutanate.

Reacția — este cauzată de prezența impurităților, iar după unii autori de molecula de insulină însăși. Insulinele bovine sînt mai alergizante decît cele porcine sau umane.

În aceste cazuri este indicată schimbarea insulinei (insulina de porc sau umană în locul celei bovine).

Nu există nici un paralelism între alergia la insulină și insulinorezistență.

Insulinorezistența. Se înțelege prin insulinorezistență starea de hiposensibilitate la insulină, sau, după cum consideră Besançon, insulinorezistenți sînt acei diabetici care necesită pentru echilibrare mai mult de 200 UIO. De asemenea, se poate considera insulinorezistență și atunci cînd, după injectarea i.v. de 12 UIO, scăderea glicemiei nu depășește 30% din valoarea glicemiei de bază și durează mai puțin de 45′.

Insulinorezistența poate să țină de diverse mecanisme ca:

— hiposensibilitatea la insulină datorită unei infecții sau acidoze cu modificarea pH-ului intra- și extracelular;

— ruptura unui echilibru de comandă hormonală a glicemiei în profitul unui hormon hiperglicemiant (glucocorticoizi, STH, hipersecreție de catecolamine, hipertiroidie etc.);

— tulburarea ionilor al căror metabolism este legat de cel al glucidelor: Na^+, PO_4^{3-}, K^+; deficitul de K^+ favorizează în mod deosebit insulinorezistența;

— mecanisme imunologice: această formă de insulinorezistență este aceea care necesită din ce în ce mai multă insulină pentru a fi echilibrată. Cîteodată sînt necesare mii de unități I.O. zilnic. Studiul factorilor inhibanți ai acțiunii hipoglicemiante a insulinei a pus în evidență anticorpii-antiinsulină și faptul că insulina exogenă are proprietăți antigenice ca oricare proteină străină. În raport cu cantitatea de insulină fixată la anticorpi și de viteza de copulație, o cantitate variabilă de insulină devine inutilizabilă. Reacția anticorp-insulină este reversibilă. De aceea eliberarea de insulină din aceste complexe poate provoca uneori o hipoglicemie tardivă.

Tratamentul insulinorezistenței va fi etiologic. Se va suprima cauza, acolo unde este posibil.

În formele imunologice se încearcă, în primul rînd, schimbarea insulinei. În loc de insulina bovină se va administra insulina porcină în cantități mici și repetate. Folosirea de insuline MC poate reduce cazurile cu insulinorezistență.

Tratamentul cu corticoizi este considerat de cei mai mulți ca eficace. Se administrează cortizon (Prednison) 100 mg/zi, timp de 8—10 zile. În această perioadă dozele de insulină folosite sînt mai mari. După această perioadă se pot reduce dozele de prednison şi cele de insulină. Tratamentul cu corticosteroizi poate determina instalarea unei insulinosensibilităţi normale; alteori este necesar să se continue cu doze mici de Prednison (5—10 mg/zi), timp de mai multe săptămîni.

Biguanidele folosite în paralel cu insulina dau uneori rezultate bune.

Hipoglicemia este cel mai frecvent accident provocat de insulină la diabetici (V. hipoglicemii).

Lipodistrofia insulinică se întîlneşte destul de frecvent. Din punct de vedere clinic se prezintă sub două forme: hipertrofică şi atrofică.

Formele hipertrofice sînt destul de rare. Sediul lor este la locul de injecţie, cel mai adesea fesier sau crural, seamănă cu lipoamele dure.

Formele atrofice se întîlnesc fie izolate, fie combinate cu formele hipertrofice. Se găsesc pe fese, coapse etc. Au aspectul unor plăci deprimate în cuvetă, a căror suprafaţă variază de la 1 cm^2 la un lat de palmă. La suprafaţă pielea este fie de aspect normal, fie lasă impresia că e mai subţire şi că aderă în profunzime. La palpare se observă dispariţia paniculului adipos, pielea părînd lipită direct de fasciculele musculare. Atrofiile insulinice sînt de obicei indolore, cu tegumente puţin sensibile ca şi cum ar fi anesteziate. Uneori sînt însă foarte dureroase.

Proinsulina şi alte proteine străine găsite în insulinele comerciale par să fie cauza acestor perturbări. Folosirea insulinelor MC evită aceste accidente.

Terapeutica nu duce niciodată la regresiune totală; s-a preconizat administrarea de vit. B_1, vit. E, propionat de testosteron (40—100 mg în 1—2 injecţii săptămînal), infiltraţii locale cu novocaină şi în mod paradoxal, cu insulină cristalină.

Prevenirea apariţiei fenomenelor atrofice se face prin schimbarea permanentă a locului de injectare. O altă măsură profilactică constă în a asocia hialuronidaza la insulină; aceasta nu modifică eficacitatea insulinei şi are avantajul că acţionează pe nodulii hipertrofici în curs de formare. Tratamentul cu alfa-chemotripsină local ne-a dat rezultate foarte bune.

Tulburările de vedere care apar uneori la bolnavii care fac insulină se datoresc unor alterări fizice ale refracţiei cristaliniene. Tulburările sînt reversibile într-un timp de 10—12 zile, fără a se face nici un tratament special. Uneori aceste tulburări de vedere pot ascunde o retinopatie.

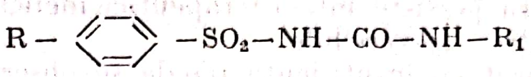
Tratamentul oral. După circa 20 ani de experienţă, concluziile diverşilor cercetători au devenit aproape identice asupra tratamentului oral în diabetul zaharat, atît în ceea ce priveşte indicaţiile cît şi asupra modului de acţiune.

Pe statistica lui Dolger, 10% dintre diabetici sînt echilibraţi numai prin regim, 70% prin regim şi terapeutică orală şi numai restul de 20% prin regim şi insulină. Pe statistica C.A.D. Bucureşti numărul celor echilibraţi prin regim alimentar este de 24%, regim alimentar şi tratament oral 54%, iar regim alimentar şi insulină 22%.

Dacă ne referim la aceste date, sînt suficiente motive pentru a atesta importanţa tratamentului oral în diabetul zaharat.

Medicaţia orală a diabetului este constituită din sulfamide hipoglicemiante, pe de o parte, şi din biguanide, derivaţi ai guanidinei, pe de altă parte.

A. *Sulfamidele hipoglicemiante* (SH) sînt substanţe chimice derivate din aril-sulfonil-uree, cu următoarea structură chimică:



$R-C_6H_4-SO_2-NH-CO-NH-R_1$

După natura radicalului R, care conferă proprietăţile hipoglicemiante, astăzi există mai multe grupe de sulfamide hipoglicemiante:

Generaţia I:

— carbutamid — BZ_{55}, Invenol, Glucidoral, Bucarban, Nadisan, Diabetin, Glucofren, antisucin;
— tolbutamid — D860, Rastinon, Tolbutamid, Dolipol, Glibutamid, Orinase, Diabuton;
— fenbutamid — Diaperos;
— clorpropamid — Diabinèse, Meldian, Oradian, Diabetoral;
— acetohexamida — Dymelor; Cicloral

Generaţia a II-a

— metahexamid — S 1600 — Eugycin, Glyhexylamid, Izodian;
— glybuthiazol — Glipasol;
— glycodiazin — Redul, Gondafon;
— tolazamide — Tolinase, Norlycin;
— glibenclamid — Daonil, Euglucon, Benglamid;
— glidiazinamid — Minidiab.
— glurenorm — Glurenorm.

Modul de acţiune al sulfamidelor hipoglicemiante este controversat, însă un lucru este sigur şi anume: pentru ca acestea să aibă acţiune, prezenţa pancreasului este necesară.

Dintre nenumăratele ipoteze propuse sînt demne de reţinut următoarele: acţiunea de stimulare a secreţiei de insulină la nivelul celulelor beta din insulele Langerhans, creşterea permeabilităţii de membrană la insulina endogenă, stimularea glicogenogenezei hepatice prin inhibiţia glicogenolizei hepatice potenţializarea activităţii insulinei periferice, activarea shuntului pentozo-fosfat cu creşterea sintezei de acizi graşi.

În ultimul timp se consideră că intervenţia SH pe metabolismul glucidelor este mult mai profundă. Ele ar activa procesele oxidative, diminuînd produşii catabolismului anaerob şi crescînd nivelul citratului citoplasmatic. De asemenea ar activa acţiunea succindehidrogenazelor şi citocromoxidazelor şi deci procesul de fosforilare oxidativă.

Indicaţii. SH au indicaţie majoră în diabetul zaharat stabil al adultului, care a debutat peste 40 de ani şi în special în formele insulinoindependente. Cu cît necesităţile de insulină pentru echilibrarea acestor forme de diabet zaharat sînt mai mici, cu atît posibilitatea de a fi echilibrat cu SH este mai mare.

SH sînt adesea ineficiente. Acest fapt poate trece mult timp neobservat, întrucît diabetul zaharat de maturitate insulino-independent se manifestă rareori prin cetoză sau acidocetoză. Dezechilibrul prelungit al acestor forme de diabet se găseşte însă la originea complicaţiilor grave degenerative, de tipul angiopatiei diabetice (întîlnită la 70% dintre aceşti bolnavi).

Adeseori, chiar dacă sînt active la început, după o perioadă ce variază între 3—10 ani, SH devin inactive. Acest lucru, necunoscut la timp, face medicul și bolnavul să persiste într-o terapeutică ineficientă, fapt soldat cu complicații degenerative ireversibile.

În diabetul zaharat cu insuficiență renală se observă frecvent apariția unor hipoglicemii grave la cantități mici de SH. Acest fapt s-ar datora după Kalliomaki formării în intestin și retenției în organism a unor metaboliți analogi sulfonilureei. Cohen considera că metaboliții reținuți sînt de tipul guanidinelor, care s-ar forma tot la nivelul intestinului. Cercetările recente demonstrează însă că hipoglicemia se datorește modificării clearanceului insulinic la nivelul tubului renal bolnav, fapt ce prelungește viața insulinei în organism.

Contraindicațiile SH derivă din indicațiile menționate:

— dibetul juvenil
— diabetul insulinodependent al adultului tînăr sau chiar cel peste 40 ani
— diabetul instabil
— diabetul asociat cu hipertiroidie sau insuficiență ovariană
— diabetul cu denutriție mare
— diabetul cu acidoză
— diabetul cu complicații infecțioase
— orice diabetic ce suferă o intervenție operatorie
— diabetul cu insuficiență renală sau hepatită gravă
— diabetul la femeia însărcinată
— în caz de accidente alergice
— diabetul senil insulinodependent.

Posologie: SH se administrează singure, sau în combinație cu biguanidele care le potențează și le prelungesc acțiunea hipoglicemiantă.

Înainte de începerea tratamentului este preferabil să se testeze sensibilitatea la SH.

Aceasta se face prin administrarea a 3 g Tolbutamid dimineața pe nemîncate, la un bolnav care nu a făcut înainte acest tratament. Înainte și după ce bolnavul a ingerat tolbutamida se recoltează sînge pentru dozarea glicemiei (à jeun, la 2 și la 4 ore după ingestia de Tolbutamid). Dacă glicemia scade cu 40% față de glicemia à jeun, acțiunea sulfamidei este bună; dacă scade între 30—40% este dubioasă; dacă scade sub 30%, sulfamida este ineficientă.

O altă metodă folosită în clinică, însă de durată mai lungă, este prin administrarea în prima zi a unei doze de atac maxime — 3 g în cazul tolbutamidei — în 3 prize a 1 g; doza administrată se scade zilnic cu cîte 0,5 g pînă se ajunge la 1,5 g sau mai puțin. Această doză este considerată doză de întreținere. În general doza de întreținere corespunde la jumătate din doza de atac. Dacă sulfamida este activă, atunci diabetul se echilibrează cu această doză.

Doza de întreținere variază în raport cu forma de diabet zaharat, toleranța la glucide și cu sulfamida întrebuințată. La Tolbutamid doza de întreținere variază între 0,5—2 g pe zi; la carbutamid aceasta este de 0,5 — 1 g/zi; pentru Diabinèse doza de întreținere este de 1/2—1 tbl. zilnic (1 tbl = 250 mg). La Diaperos este de 0,5—1 g/zi, iar la acetohexamid variază între 0,250—1,5 g.

În ultimul timp, descoperirea sulfamidelor hipoglicemiante din generația a II-a a pus la dispoziția bolnavilor cu diabet sulfamide cu o mai mare putere hipoglicemiantă (înlocuiesc pînă la 40 UI de insulină ordinară).

Glibenclamida (Daonil, Euglucon) este hipoglicemiantă în doze cu mult mai mici decît celelalte sulfamide hipoglicemiante (5 mg Daonil = 1 g tolbutamid = 0,50 g carbutamid = 0,250 g clorpropamid = 0,250 g fenbutamid = 1 g acetohexamid).

Doza de întreținere la glibenclamid variază între 5—10 mg zilnic (1—2 tbl.) administrate dimineața și seara după mese (rar se dau 15 mg zilnic).

Fiind preparatul cel mai puternic hipoglicemiant, glibenclamida acționează și acolo unde celelalte sulfamide sînt, sau au devenit ineficiente. (Poate deveni periculos atunci cînd cantitatea este mare, sau există insuficiență renală, întrucît se cumulează în organism.) Trecerea de la tratamentul cu insulină la tratamente cu sulfamide nu se indică decît atunci cînd există dovezi că bolnavul este insulinoindependent. Sînt frecvente cazurile însă cînd bolnavii insulinodependenți perseverează, cu sau fără aprobarea medicului, în tratamentul cu sulfamide. În aceste cazuri diabetul permanent dezechilibrat conduce rapid la apariția angiopatiei diabetice.

Reacții adverse: SH dau, într-o proporție ce variază între 4—9% diverse incidente sau accidente — Acestea depind de tipul de sulfamidă, cantitatea administrată, durata tratamentului și reacția individului.

Astfel de incidente sînt:

— Hipoglicemiile, care uneori merg pînă la comă hipoglicemică. Apariția comei este favorizată adesea de preexistența unei boli hepatice sau insuficiențe renale. Administrarea concomitentă cu SH a aspirinei, butazolidinei, sulfafenazolului poate duce la apariția hipoglicemiilor.

Hipoglicemiile sînt mai frecvente în primele două săptămîni de tratament, scad în următoarele două săptămîni la 10%, iar după 30 zile se fixează în general la o proporție de 20%.

— Tulburările cutanate alergice se manifestă sub formă de urticarie, eczeme, eritrodermie.

— Accidentele digestive sînt destul de rare și se manifestă sub formă de inapetență sau greață. Carbutamida poate produce diaree. Uneori există pericolul unui icter colestatic.

— Granulopenia sau agranulocitoza sînt excepțional de rare. Leucopeniile ușoare se pot întîlni mai des și nu necesită decît rareori întreruperea tratamentului.

Trebuie menționat că SH prelungesc efectul barbituricelor și ganglioplegicelor în timp ce efectul hipoglicemiant este micșorat.

— Efectul antabuz este observat mai ales după clorpropamid și tolbutamid. Se consideră că acest efect s-ar datora inhibării activității acetil-dehidrogenazei, ceea ce ar duce la acumularea excesivă de acetaldehidă și inhibiția catabolismului serotoninei.

B. *Biguanidele* au fost aplicate mai recent în terapeutică. Rezultă din condensarea a două molecule de guanidină cu punerea în comun a unui atom de „N".

În prezent, derivații de biguanidină utilizați în tratamentul diabetului zaharat sînt:

1. Dimetilbiguanida — Glucophage, Meguan, Metformin.

2. Feniletilbiguanida — Fenformin, Dibotin, Insolar, DBI, W_{32}, Dipar, DB retard, Glucopostin, Dibetin, Prodiaben.

3. Butilbiguanida — Buformin, Silubin, W_{37}.

Modul lor de acţiune nu este cunoscut cu precizie. Biguanidele nu acţionează decît în prezenţa de insulină endogenă sau exogenă, fiind active şi în absenţa pancreasului, atunci cînd se introduce insulină exogenă. Ele au o acţiune de potenţare a activităţii insulinice, nu au acţiune hipoglicemiantă la omul sănătos şi nu posedă o acţiune insulinosecretoare (spre deosebire de S.H.).

Pe baza cercetărilor actuale se poate spune că biguanidele ar avea o acţiune probabilă digestivă şi alta sigură la periferie. La nivel digestiv, ele ar scădea resorbţia de glucoză din intestin.

La periferie acţiunea este diferenţiată pe ţesutul muscular în raport cu cel adipos.

La nivelul ţesutului muscular biguanidele potenţializează activitatea insulinei. La nivelul ţesutului adipos, după Söling captarea şi oxidarea glucozei scade (Saweke susţine contrariul).

Biguanidele potenţează acţiunea SH, probabil prin protejarea insulinei endogene secretate sub influenţa acestora (adică ar împiedica inactivarea acesteia). Această protecţie pe insulină endogenă ar explica şi unele rezultate favorabile ale biguanidelor în cazurile de diabet insulinorezistent.

În afară de acţiunea hipoglicemiantă, biguanidele mai au şi alte acţiuni:

1. acţiune anorexiantă;

2. acţiune antilipidogenă care se opune efectelor prolipidogene ale insulinei şi ale sulfamidelor hipoglicemiante;

3. acţiune fibrinolitică, importantă în retinopatia diabetică;

4. acţiune virulicidă.

Posologie: Biguanidele se administrează singure, concomitent cu SH, sau împreună cu insulina.

Doza de întreţinere variază pentru Glucophage, Meguan, între 1—2 g/zi (2—4 tbl zilnic). Pentru a evita sau reduce efectele secundare (greaţă, vărsături, diaree) este bine să se meargă cu doze mici care cresc treptat. De exemplu se poate începe cu 2 tbl pe zi la mesele principale şi se ajunge treptat pînă la 4 tablete.

Feniletilbiguanida (Fenformin) a fost retrasă din terapeutică pentru faptul că provoacă acidoze lactice.

Administrarea de Silubin (butil-biguanidă) sau Silubin-retard este bine suportată în general de bolnavi. Se administrează tbl. de cîte 50 mg Silubin (2—6 tbl în 24 ore) sau 1—2 tbl a 100 mg de Silubin-retard (dimineaţa şi seara). Forma retard se elimină mult mai greu din organism (valoarea sanguină este constantă timp de peste 14 ore).

Reacţii adverse: — Manifestări de intoleranţă digestivă: inapetenţă, greţuri, vărsături, diaree, gastralgii.

— Producerea excesivă de cetone este un fenomen comun tratamentului cu biguanide.

— Hiperlactacidemia şi hiperpiruvicemia cu excreţie urinară mărită a acestora apare la toate biguanidele, în special după fenformin. Este totuşi rar întîlnită în cantităţi mari la celelalte biguanide.

Tulburările gastrointestinale sînt mai frecvente după fenformin şi mai rare după preparatul DBI-TD cu acţiune întîrziată.

Indicații: Indicațiile generale sînt asemănătoare cu cele ale sulfamidelor hipoglicemiante, mai ales cînd acestea din urmă și-au epuizat efectul sau nu sînt tolerate sau cînd sulfamidoterapia este împiedicată din cauza unei tare viscerale sau sanguine.

— Asociate cu insulina permit uneori o echilibrare mai bună a diabetului, iar alteori o scădere a dozei de insulină, mai ales la bolnavii cu tulburări arteriale sau la bolnavii care necesită cantități mari de insulină.

— Biguanidele pot fi eficiente cînd sînt asociate cu insulina și în unele cazuri cu diabet juvenil instabil.

— Biguanidele potențează și prelungesc activitatea SH. De aceea sînt indicate împreună atunci cînd SH nu mai acționează.

— La obezi, au avantajul că reduc apetitul.

Contraindicații: Diabetul slab insulinopriv și acidocetozic.

— Coma și precoma diabetică.

— Diabetul cu complicații infecțioase.

— În cursul intervențiilor chirurgicale sau în leziuni hepatice.

— În cursul sarcinii la diabetice.

— În caz de intoleranță digestivă.

Tratamentul acidocetozei diabetice. a) În faza de acidocetoză incipientă tratamentul constă în mărirea dozei de insulină, regim bogat în glucide și alcalinizant, repaus la pat.

b) În faza de acidocetoză moderată, administrarea corectă a insulinei ordinare și în cantitate suficientă și regimul alimentar, sînt mijloacele care obișnuit sînt suficiente pentru echilibrare. Rareori sînt necesare administrarea de lichide alcalinizante.

c) În faza de precomă este necesară o intervenție rapidă și energică. Bolnavul va fi internat în spital. Se va trata cauza declanșantă: infecția, insuficiența insulinică, dezechilibrul alimentar, stressul etc. Bolnavul va primi un regim hidric (supe de zarzavat strecurate, bine sărate, sucuri de fructe, băuturi sărate). Se va introduce în perfuzie: 500—1000 ml ser clorurat fiziologic, 250—500 ml ser alcalin hipertonic, 250—500 ml ser glucozat 10—20%, corectat cu insulină (I UI la 2 g glucoză). Cantitatea de insulină ordinară administrată s.c. sau i.v. va fi în raport cu glicemia, glicozuria, cetonuria și gradul de deshidratare al bolnavului. De obicei la un bolnav cunoscut, doza zilnică depășește în primele 2—3 zile cu 50—100 % cantitatea făcută înainte de precomă. Se va continua cu această doză pînă la dispariția cetonuriei și scăderea glicemiei sub 2 $g^0/_{00}$.

Începînd din a 3-a oră de tratament se adaugă 2—4 g K^+/24 h sub formă de KCl injectabil în perfuzie.

d) Tratamentul comei diabetice are ca scop: 1) restaurarea echilibrului hidroelectrolitic; 2) restaurarea metabolismului hidraților de carbon; 3) restabilirea și menținerea unei bune hemodinamici.

1. *Restaurarea echilibrului hidromineral.* Se urmărește corectarea acidozei, restabilirea cantității lichidelor pierdute intra- și extracelulare, precum și a pierderilor ionice.

Deshidratarea importantă din coma diabetică predomină în sectorul intracelular. Un subiect de 70 kg care pierde 1/10 din greutatea sa pierde circa 7—8000 ml apă, din care mai mult de jumătate (4 l) din sectorul intracelular; 500—700 mEq Na^+, 350 mEq Cl^- 400—500 mEq K^+, 14 mEq Mg^{++}, 70 mEq P.

Aceste pierderi serioase hidroionice trebuie refăcute rapid. Se administrează i.v. circa 7—9 l lichide, dintre care circa 3 l în primele 2 ore. Primul litru se va introduce în primele 20 minute, al doilea în următoarele 40 minute, al 3-lea în următoarea oră, iar restul pînă la cantitatea totală pierdută, în primele 24 ore. Lichidele sînt constituite din ser clorurat fiziologic, ser alcalin hipertonic, ser alcalin izotonic, sau ser alcalin hipotonic bicarbonatat izotonic. Din a 3-a oră se pot administra şi 500—1000 ml ser glucozat 20% corectat cu insulină (1 UI insulină ordinară pentru 2 g glucoză). Pentru alcalinizare, noi preferăm serul alcalin hipertonic în locul serului bicarbonatat, pentru că se va exclude pe de o parte o eventuală alcaloză hipocloremică supraadăugată, iar pe de altă parte alcalinizarea treptată şi mai lentă obţinută prin serurile preconizate de noi evită instalarea unui edem cerebral şi a anoxiei periferice la care conduce administrarea soluţiilor de bicarbonat. (Trebuie să reamintim că datorită alcalinizării rapide a circulaţiei periferice, în timp ce alcalinizarea LCR este mai întîrziată datorită barierei hemato-encefalice, survine adesea edemul cerebral. Se ştie că în coma diabetică 2—3 difosfogliceratul este scăzut). Prin alcalinizare rapidă periferică se blochează eliberarea de oxigen din HbO, survine o alterare e eliberării de O_2 către ţesuturi cu o anoxie secundară a ţesuturilor. Formula serului alcalin hipertonic este următoarea:

NaCl — 10 g
$CO_3Na_2(10\ H_2O)$ — 5 g
Apă distilată — 1 000 ml
Serul are o osmolaritate de 393 mOsm/l

Cantitatea folosită variază între 500—2 500 ml în 24 ore, dintre care în primele 3 ore 500—750 ml. Folosirea THAM-ului în corectarea acidozei diabetice este limitată la noi numai în cazurile care necesită o alcalinizare mai rapidă sau în cazurile cu acidoză lactică (în celelalte cazuri, considerăm indicate soluţiile alcaline menţionate). THAM-ul se prezintă în soluţii izotonice de 300 mOsm/l şi conţine circa 30 mEq NaCl/l şi 5 mEq K^+/l. Cantitatea maximă care poate fi administrată este de 4 mM/kg corp în primele 3—4 ore de tratament. Rees recomandă pentru primele 3 ore o cantitate de 100 mEq amestecat cu ser fiziologic. În următoarele ore de tratament, pentru alcalinizare folosim şi serul alcalin izotonic (275 mOsm/l cu formula: 7,5 g NaCl, 5 g CO_3Na_2 (10 H_2O) şi 1000 ml apă distilată).

Glucoza se administrează din a 3-a—a 4-a oră de tratament pentru tripla sa acţiune: ajută la dispariţia cetozei, previne hipoglicemia, menţine volumul extracelular în momentul cînd metabolismul glucidic revine la normal, evitînd edemul cerebral prin scăderea bruscă a glucozei extracelulare.

Administrarea de potasiu *este obligatorie*, începînd din a 3-a oră de tratament corect al comei (în unele cazuri trebuie început şi mai devreme). Potasiul scade datorită insulinei şi glucozei care pătrunzînd în celule antrenează şi acest ion. În primele 24 ore se va administra între 6—12 KCl pe cale i.v. în soluţiile de ser fiziologic sau ser glucozat. Nu se va depăşi însă doza de 0,10 mEq/kg/oră.

În momentul în care este posibilă rehidratarea orală, aceasta se va face prin administrarea a 2—3 l lichide în 24 ore, care să cuprindă 10—14 g NaCl şi 8—10 g KCl. De asemenea regimul administrat va cuprinde cel puţin 200 g HC.

2. *Restaurarea metabolismului hidraţilor de carbon*. Este necesară introducerea imediată a insulinoterapiei în doze mari.

Sînt trei factori care împiedică acţiunea periferică a insulinei: acidoza, excesul de hormoni CSR şi hipofizari, pierderea de potasiu şi magneziu intracelular.

Dozele de insulină variază în jur de 300—600 UI de IO în primele 24 ore. Este în general inutilă depăşirea acestei cantităţi. Insulina se poate administra i.v. şi subcutanat. Se va începe cu o doză de insulină ce variază între 20—40 UI IO i.v. şi 40 UI IO subcutanat, după care se va continua cu cîte 20 UI IO intravenos, la fiecare 2 ore, atîta timp cît va persista cetonuria după care se va trece la administrarea de I.O. subcutanat (la 3—4 ore 10—20 UI pînă cînd glicemia va fi readusă la normal iar glicozuria va scădea sub 15—20 g‰.

În această perioadă se va continua rehidratarea.

În general se poate trece la administrarea s.c. de IO chiar din primele 24 ore, bineînţeles într-o cantitate mult mai mare decît înainte de comă. După 3—4 zile se poate ajunge la cantitatea de insulină care va fi necesară echilibrării în viitor a diabetului, putîndu-se trece la convertirea insulinei ordinare într-o insulină cu activitate prelungită.

În cursul tratamentului comei pot apare unele situaţii primejdioase din care mai importante sînt următoarele:

a. *Hipokaliemia.* În fiecare comă diabetică, ca şi în orice acidocetoză severă, există un deficit de K care poate fi marcat la început, cînd se pierde mai multă apă decît electroliţi, sau cînd datorită unei acidoze prezente, ionii de K sînt deviaţi din celule în spaţiul extracelular. Insulina determină o trecere a K din spaţiul extracelular în cel intracelular şi în cursul administrării ei poate apare o hipokaliemie gravă, mai ales cînd acidoza prezentă este corectată cu bicarbonat.

b. *Hipovolemia.* In cursul comei diabetice, mai ales a celei hiperosmolare fără acidocetoză, este prezent un deficit mare de lichid, ce poate atinge 10—15 litri. Înainte, acest deficit era subapreciat şi apăreau cu toată reducerea glicemiei şocuri hipovolemice, care constituiau complicaţii grave. Astăzi, substituţia necesară de lichide se poate realiza graţie măsurării presiunii venoase centrale. Dacă această determinare nu este posibilă, pentru a preveni excesul de hidratare se va urmări umplerea venelor (turgescenţa jugularelor).

c. *Hiperhidratarea* constituie un risc în cursul tratamentului comei la vîrstnici, mai ales la cei cu o insuficienţă cardiacă. De aceea în asemenea cazuri nu se perfuzează mai mult de 1 litru pe oră. O creştere rapidă a presiunii venoase centrale este un semn indirect de insuficienţă ventriculară stîngă. Auscultaţia plămînilor va fi practicată periodic pentru detectarea precoce a ralurilor de stază.

d. *Hipofosfatemia* care apare în cursul administrării de insulină nu se datoreşte unei eliminări crescute renale, ci devierii P din spaţiul extracelular în cel intracelular. Hipofosfatemia produce o scădere a 2,3-difosfogliceratului din eritrocite, care are ca urmare o deviere a curbei de disociere a O_2 la stînga, cu o cedare mai redusă de O_2 către ţesuturi şi deci o hipoxie tisulară.

Corectarea hipofosfatemiei normalizează în cîteva ore 2,3-difosfogliceratul eritrocitar şi cu aceasta se ameliorează funcţiile cerebrale.

Corectarea se face în modul următor: la o scădere a P sanguin sub 1,5 mg% şi dacă există cetoacidoză, se administrează 2 g fosfor, iar în lipsa acidocetozei, 1 g fosfor, timp de 8 ore sub forma sol. tampon Sörensen: 1 g fosfor este conţinut în soluţia ce conţine: $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ 5,15 g, KH_2PO_4 sicc. 0,6 g, NaCl 2,75 g. Apă distilată ad 500 ml. Această doză poate fi repetată pînă cînd P sanguin ajunge la mai mult de 3 mg%. Cînd se perfuzează mai mult de 2 g fosfor, este necesară dozarea calcemiei, pentru ca în caz că ea scade, să se administreze Calciu, spre a preveni o hipocalcemie.

e. *Hipoglicemia.* În faza mai tardivă a tratamentului comei, cînd glicemia a scăzut sub 3 g‰, nevoia de insulină se micşorează atît de repede încît poate să apară o hipoglicemie. De aceea este util ca în prezenţa unei glicemii sub 3g‰ administrarea de insulină să fie asociată cu un aport concomitent de glucoză.

f. *Edemul cerebral* poate constitui o complicaţie gravă; producerea sa s-ar datora apariţiei unui gradient osmotic între concentraţia glucozei din l.c.r., în care sub tratamentul insulinic glucoza scade mai încet şi concentraţia glucozei din sînge, care scade mai repede; acest gradient determină devierea apei din sînge în l.c.r., care favorizează edemul. Riscul apariţiei edemului cerebral creşte cu cît glicemia este scăzută mai repede prin tratament. De aceea se recomandă ca în primele 6—8 ore glicemia să nu fie scăzută sub 50% din valoarea ei iniţială.

3. *Menţinerea echilibrului hemodinamic.* Acest lucru este urmărit de la început prin rehidratarea intensă care se face bolnavului. În caz de colaps iminent, în afara soluţiilor izotonice se poate recurge şi la soluţii macromoleculare sau plasmă (500—1000 ml).

Pentru combaterea colapsului vascular noi introducem în substanţele de perfuzie, cu bune rezultate, Hemisuccinat de hidrocortizon în cantităţi variabile cu intensitatea comei (50—500 mg şi chiar mai mult).

Medicaţia tonicardiacă — digitalicele — se introduce în prezenţa semnelor de insuficienţă cardiacă sau în iminenţă de edem pulmonar acut, prin hidratarea exagerată a unui bolnav deficient cardiac.

Modalitatea cea mai simplă şi mai eficace de a îmbunătăţi prognosticul comei, constă în stabilirea cît mai precoce a diagnosticului şi instituirea imediată a tratamentului. Din păcate în 40—50% din cazuri diagnosticul nu este precizat şi bolnavul ajunge în spital cu diagnostice eronate. Diagnosticul exact este mai ales trecut cu vederea în coma hiperosmolară fără acidocetoză în care semnele principale ale comei diabetice (mirosul de acetonă şi respiraţia Kűssmaul) lipsesc. De aceea este obligatoriu ca în faţa unui bolnav în comă de cauză neprecizată să se ia în considerare diagnosticul de comă diabetică, pentru care un ajutor preţios în primul moment îl pot da testele simple de diagnostic (teste screening).

Tratamentul comei diabetice hiperosmolare. Această formă de comă mai rară, — de o mortalitate mai crescută, apare mai frecvent la femei şi la diabetici vîrstnici şi este caracterizată prin hiperglicemie importantă (6—10 g‰) dar fără cetoacidoză. Ca factori declanşatori mai frecvenţi sînt infecţiile intercurente, mai ales respiratorii şi urinare, leziuni vasculare cerebrale, tulburări digestive.

Simptomatologia este dominată de deshidratarea externă. Durerile abdominale sînt mai ales la vîrstnici cvasiconstante şi pun probleme de diagnostic cu abdomenul acut.

Pe primul plan al terapeuticii se află corectarea hiperosmolarităţii şi deshidratării prin substituţie de lichide (uneori pînă la 10—12 litri în 24 ore) la început 1 l/oră de obicei cu sol. NaCl $9^{0}/_{00}$ sau levuloză. Administrarea de insulină trebuie făcută cu grijă, deoarece bolnavii respectivi sînt foarte sensibili la insulină și pot trece ușor în hipoglicemie. La început se dau 30—60 UI i.v. Unii preferă 20 U.I. pe oră la începutul tratamentului cu controlul parametrilor biochimici la 2—3 ore.

Evoluția clinică: dacă bolnavul este bine tratat se obține revenirea la normal în primele 6—8 ore. Bolnavul rămîne însă în continuare timp de 7—8 zile, cu un echilibru biologic precar și necesită o supraveghere medicală permanentă. O complicație relativ frecventă în cursul comei sînt procesele tromboembolice favorizate de exsicoză și hipovolemie, cu apariția de embolii pulmonare.

Mortalitatea prin comă diabetică variază după diverși autori între 3,5%—14,5% pentru comele diabetice profunde. Un tratament intensiv, energic, competent duce la scăderea mortalității la 0,5—2%. În clinica de Nutriție și Boli Metabolice mortalitatea prin comă diabetică a fost în anul 1966 de 12%, în 1970 de 2,5%, în anul 1972 de 0,7% iar din anul 1973 pînă în prezent a variat între 0—0,5% (la o medie de internări de circa 800—900 come anual).

Tratamentul bolnavului cu diabet zaharat în caz de intervenție operatorie trebuie să aibă în vedere faptul că acesta prezintă o fragilitate și susceptibilitate deosebită, ceea ce-l predispune la numeroase complicații. O echilibrare corectă a diabetului, care să evite în mod obligatoriu apariția hiperglicemiei sau acidozei, este ușor de obținut astăzi cînd avem la îndemînă mijloacele terapeutice necesare.

a) *Tratamentul preoperator*. Diabetul zaharat al bolnavului care va fi operat trebuie bine echilibrat, astfel încît glicemia să fie sub 1,40—1,50g $^{0}/_{00}$, iar glicozuria și cetonuria să fie absente. Reducerea glicemiei este adesea un deziderat teoretic, dar nu totdeauna posibil practic. Acest lucru nu trebuie să ne împiedice să operăm bolnavul, dacă glicozuria este mică și bolnavul nu prezintă acidoză.

Regimul alimentar al acestor bolnavi va fi mai bogat în glucide, chiar dacă prin aceasta se va mări cantitatea de insulină administrată. Datorită administrării crescute de glucide diabeticul va suporta intervenția operatorie mai ușor, avînd rezerve suficiente de glicogen hepatic, muscular și miocardic. Bineînțeles prescrierea regimului trebuie să fie individualizată, însă în general pentru un bolnav care se operează este suficient dacă acesta conține 200 g HC, 120 g proteine și 50 g lipide (1720 cal).

În caz că bolnavul are tendința de a face acidoză se vor scădea cantitățile de proteine și grăsimi și se vor crește cantitățile de glucide (250 g HC sub protecție de insulină).

În ziua din ajunul operației, bolnavii sînt supuși de obicei la un regim de foame; la diabetici acesta ar fi un prilej de dezechilibru metabolic, care fie va provoca o acidoză, fie că va crea o situație precară umorală. Din aceste motive indicăm și în ziua dinaintea operației aceeași cantitate de glucide ca în zilele anterioare, pe care însă le administrăm sub formă ușor absorbabilă (suc de fructe, ceaiuri zaharate, griș cu lapte, orez cu lapte, supe pasate și îngroșate etc.).

Atunci cînd este nevoie ca bolnavul să fie supus la un post absolut înainte de operație (stenoză pilorică, ocluzie intestinală), glucidele se vor administra sub formă de clismă glucozată goutte-à-goutte, sau în perfuzie intravenoasă.

Dacă la bolnavii obişnuiţi se administrează un purgativ salin în preziua operaţiei, la diabetici, pentru a nu se determina o pierdere de NaCl este mai bine să se administreze un purgativ uleios (oleu ricin) iar pierderea de apă se va compensa cu ser clorurat fiziologic s.c.

La bolnavii insulinodependenţi, 1/2 din insulina pe care o primesc dimineaţa, se administrează imediat înaintea intervenţiei operatorii, iar 1/2 după operaţie; cantitatea care se administrează la prînz şi seara înainte de operaţie rămîne aceeaşi şi în ziua operaţiei.

La bolnavii insulinoindependenţi este indicat ca imediat înainte de operaţie să se administreze 10—20 UIIO în perfuzie cu ser glucozat 10% circa 250 ml; în acest fel se previne gluconeogeneza datorită şocului anestezic şi operator.

Problema anesteziei la diabetici este foarte importantă; la diabetici prognosticul operaţiei depinde în mare parte de anestezicul întrebuinţat. Cloroformul, eterul, clorura de etil etc. produc hiperglicemie, acidoză. La diabetici se pot administra anestezicele gazoase (ciclopropan, etilenprotoxid de azot). Derivaţii barbiturici sînt de asemenea bine toleraţi. Anesteziile locale şi locoregionale sînt bine suportate. Rahianestezia nu se va întrebuinţa decît în cazuri excepţionale şi numai la diabeticii cu sistem circulator în bună stare.

b) *Tratamentul postoperator*. Orice act operator, chiar dacă este executat cu prudenţă, generează un traumatism celular şi nervos ale cărui repercusiuni neuro-vegetative sau toxice duc la complexul clinic şi biologic denumit „boala operaţilor". Acest sindrom capătă la diabetici o amploare neaşteptată, fiind însoţit de hiperglicemie şi uneori de acidoză, dacă nu se iau măsurile terapeutice corespunzătoare.

Hiperglicemia este uneori destul de mare, datorită exagerării procesului de gluconeogeneză şi hipersecreţiei de catecolamine, glucocorticoizi şi hormoni hipofizari. În această situaţie biologică care se menţine timp de 4—8 zile după operaţie există o insulinorezistenţă periferică accentuată. Necesităţile crescute de insulină se asigură atît pe cale s.c. cît şi i.v. în perfuziile care se fac zilnic cu glucoză şi fructoză.

Pentru a preveni o comă diabetică după actul chirurgical nu dispunem decît de ser glucozat şi insulină. Administrarea după operaţie în ziua respectivă a minimum 200 g glucoză în perfuzie (sol. glucoză 10%) asociată cu introducerea de insulină ordinară în serul perfuzat şi subcutanat protejează în mod eficace împotriva acidozei. Cantitatea de glucide administrate în zilele următoare va varia zilnic între 150—200 g glucide. Pînă cînd bolnavul poate fi realimentat, se administrează în perfuzii sol. glucoză 5—10%, levuloză în soluţii hipertonice 10—30% (circa 300 g zilnic) etc. (levuloza este preferată de unii autori pentru că ar avea o viteză de metabolism şi o putere glicogenoformatoare mai mare).

Insulina folosită este numai insulina ordinară. Se poate adăuga în perfuziile cu sol. glucozate — 1 UI pentru 2 g glucoză — atît timp cît bolnavul nu se hrăneşte, revenindu-se la calea s.c. în 3—4 injecţii, atunci cînd bolnavul a reînceput alimentaţia orală. Avînd în vedere rezistenţa la insulină în perioada cînd bolnavul nu se alimentează oral, se indică la bolnavii insulinodependenţi o cantitate de I.O. egală cu cea făcută înainte de operaţie, care să se administreze în plus sub formă de injecţii s.c. (pe lîngă cea introdusă cu serul glucozat în perfuzii). Doza de insulină se mai poate calcula şi altfel: fie în funcţie de cantitatea de glucide administrate fără a ţine seama de echilibrul preoperator (80—120 UI IO pentru 200—300 g glucide), fie prescriind sistematic în perioada catabolică o doză zilnic mai mare de 1 1/2—2 ori decît cea necesară înainte de operaţie.

Putem considera că nivelul glicemiei exprimă situaţia reală a bolii: o glicemie în jur de 150 mg% „à jeun“ este convenabilă; este de supravegheat însă o glicemie între 200—250 mg% „à jeun“. Peste această cifră decompensarea hidroelectrolitică a diabeticului este de aşteptat şi trebuie luate măsurile corespunzătoare.

Practicianul trebuie să cunoască însă faptul că insulinorezistenţa relativă postoperatorie nu este decît temporară şi dispare odată cu perioada catabolică fapt care coincide în general cu reluarea alimentaţiei orale. Dacă nu se reduce la timp şi suficient cantitatea de insulină administrată, poate să survină o hipoglicemie gravă.

Tratamentul cu hipoglicemiante orale este contraindicat postoperator. În acest caz, echilibrul diabetului se obţine adesea cu o cantitate relativ scăzută de insulină (20—40 UI zilnic) care se va repartiza în prize mici (circa 10—12 UI), în 3—4 injecţii s.c. în 24 ore. Se poate administra şi în perfuzii.

În caz că înainte de operaţie diabetul nu necesită pentru echilibrare decît regim alimentar, tratamentul cu insulină poate să nu fie necesar postoperator. Adesea este însă indicat, datorită apariţiei unei glicemii mai crescute, să se introducă insulina prin perfuzia cu sol. glucozată.

Soluţiile alcalinizante folosite în reechilibrarea hidroelectrolitică postoperatorie a acestor bolnavi sînt: bicarbonatul de sodiu 14‰ (soluţie izotonică), în cantităţi de 200—250 ml zilnic, serul alcalin hipertonic (preferat de clinica de nutriţie la bolnavii cu diabet din cauza pericolului alcalozei hipocloremice), soluţie THAM şi serul clorurat fiziologic.

Serul clorurat fiziologic nu are o indicaţie specială postoperatorie. Este util numai pentru combaterea deshidratării extracelulare postoperatorii, cu atenţie însă atunci cînd se pune problema unei acidoze hipercloremice (se înlocuieşte cu soluţii de bicarbonat).

Potasiul este indicat atît pentru că glucoza şi insulina administrate acestor bolnavi forţează intrarea de K^+ în celulă, cît şi pentru faptul că KCl este o sare acidifiantă indicată în prevenirea şi tratamentul unei alcaloze hipocloremice. Este contraindicat în acidoza cu hipercloremie. Se poate administra şi sub formă de lactat de potasiu. Se introduce în soluţiile de perfuzii dar într-o cantitate ce nu va depăşi niciodată 60 mEq/l.

Există situaţii cînd diabeticul operat poate face o alcaloză metabolică prin pierdere de H^+ (vărsături). Această alcaloză hipocloremică este foarte gravă. Administrarea de seruri bicarbonatate acestor bolnavi accentuează şi mai mult alcaloza. Acesta este motivul pentru care preferăm serul alcalin hipertonic în alcalinizarea postoperatorie a diabeticilor: prezenţa de Cl^- din acest ser împiedică apariţia alcalozei hipocloremice. De asemenea administrarea sărurilor de potasiu sub formă de KCl este indicată în aceste situaţii.

8.2. HIPOGLICEMIILE

Fenomenele clinice datorită hipoglicemiilor sînt descrise după descoperirea insulinei. Primul care sugerează existenţa unor hipoglicemii spontane este Seale Harris (1924).

Din punct de vedere clinic pot fi descrise două tipuri de hipoglicemii: acute şi cronice.

Baze clinice. Hipoglicemiile acute. După gravitatea hipoglicemiei acute se descriu forme uşoare, medii şi grave.

Hipoglicemia formă uşoară, incident obişnuit la diabeticii insulinodependenţi, se caracterizează prin apariţia unei senzaţii de foame, întovărăşită de o stare generală de rău, uneori precedată de senzaţia de ameţeli, transpiraţii profunde, frisoane, vertije. Concomitent apar tulburări vasomotorii: roşeaţa sau paloarea feţei, tahicardie, instabilitate tensională. Toate aceste tulburări dispar prin simpla ingestie de zahăr.

Hipoglicemia formă medie prezintă, pe lîngă simptomele descrise, şi alte tulburări neuropsihice: crampe, parestezii ale extremităţilor, cefalee, modificări ale comportamentului psihic (brusc acces de jovialitate cu agitaţie excesivă, volubilitate, uneori incoerenţă, care simulează beţia, sau din contră accese depresive cu tendinta melancolică, mutism, negativism). Frecvent apar semne senzoriale de ordin vizual, diplopie pasageră, dificultate de acomodare.

Coma hipoglicemică este forma de hipoglicemie gravă. Se caracterizează prin apariţia rapidă, dar nu brutală. E precedată de o perioadă scurtă de astenie, senzaţie de foame imperioasă, transpitaţii profuze, cefalee, tremurături ale membrelor sau frisoane. Uneori apar diplopie, tulburări psihice, senzitive sau motorii.

Coma hipoglicemică poate fi de intensitate variabilă. În cele mai multe cazuri este vorba de o comă profundă, cu abolirea completă a cunoştinţei. Bolnavul, palid sau congestionat, prezintă o respiraţie de tip Cheyne-Stockes, hipertensiune arterială, tahicardie şi adesea hipotermie.

Din punct de vedere neurologic simptomatologia este polimorfă: clonus, mici secuse, crize focale tip Bravais-Jackson, sau chiar convulsii generalizate. Convulsiile sînt mult mai frecvente la sugari şi la copii. Ele pot fi uneori precedate de apnee cu cianozarea bolnavului. Nu se însoţesc de o succesiune tonico-clonică şi nici de pierderea urinilor ca în crizele comiţiale. Există însă şi crize cu caracter epileptiform dificil de diagnosticat. Uneori poate apărea un trismus.

La examenul obiectiv se observă reflexe osteotendinoase vii, exagerate. Uneori apar paralizii de origine centrală, cauze frecvente de erori, punînd în discuţie (mai ales cînd survin brutal) eventualitatea unei come vasculare. Caracteristica acestor paralizii este regresiunea lor rapidă şi totală după revenirea bolnavului la normal.

Un criteriu major în diagnosticul unei come hipoglicemice este, pe lîngă reflexele osteo-tendinoase vii, exagerate, *prezenţa semnului Babinski bilateral.*

La examenul biologic, se găseşte o glicemie sub 20—30 mg%. Acidul lactic creşte, de asemenea ureea şi albuminele plasmatice, colesterolul, bilirubina şi potasiul scad; urinile nu conţin nici glucoză nici corpi cetonici, în afară de cazurile cînd există o acidoză posthipoglicemică.

Traseul EKG, modificat datorită hipokaliemiei, se caracterizează prin: alungirea spaţiului QT, prin lărgirea undei T care este aplatizată, unda U exagerată; depresiunea segmentului ST; timpul de conducere PR prelungit. Electroencefalografia arată o suferinţă cerebrala difuză, cu repartiţie nesimetrică, predominînd în regiunea temporală.

Hipoglicemiile cronice, datorită unor maladii organice diverse sau chiar unei terapeutici hipoglicemiante necorespunzătoare pot da loc la manifestări neurologice şi psihice prelungite. Cele mai des întîlnite sînt semnele de nevroză, isterie, etilism, epilepsie etc. Cînd evoluţia durează de mai mulţi ani se observă chiar o deteriorare mintală, progresivă, ce duce la demenţă severă care nu va regresa decît lent şi incomplet după suprimarea cauzei care a întreţinut hipoglicemia.

Manifestările neurologice îmbracă aspecte diverse: accidente paretice (hemiplegii, paralizii izolate ale unui membru, dizartrii, diplopie consecutivă unei paralizii oculare etc.), convulsii sub formă localizată sau generalizată, uneori sub forma unor simple mişcări coreoatetozice; contracturi musculare care afectează muşchii maxilarului, trismus izolat sau hipertonie difuză pseudotetanică.

Baze etiologice. După Conn şi Seltzer hipoglicemiile se pot împărţi din punct de vedere etiologic în două mari grupe: hipoglicemii spontane şi hipoglicemii provocate.

În cadrul hipoglicemiilor spontane mai importante sînt: 1) Hipoglicemiile organice prin hiperinsulinism pancreatic (adenom sau carcinom al celulelor beta pancreatice), prin tulburări ale unor glande endocrine (hipofiza, suprarenala, tiroida, ovar, paratiroidă), prin alterări hepatice, sau consecinţa unor tumori mezodermice gigante; 2) Hipoglicemiile funcţionale (hipoglicemii de efort, hipoglicemii de foame, hipoglicemii prin tulburări gastrointestinale, hipoglicemii de deperdiţie etc.); 3) Hipoglicemiile copilului.

Dintre hipoglicemiile provocate sînt de reţinut consecinţele hiperinsulinismului terapeutic, sau ale altor medicamente hipoglicemiante (sulfamide hipoglicemiante).

Dintre hipoglicemiile organice menţionăm adenomul insulelor Langerhans cu următoarea triadă: apariţia crizei dimineaţa pe nemîncate, glicemia scade în timpul crizei sub 0,50—0,40 g‰, simptomatologia clinică dispare după administrarea de glucoză (Whipple).

Baze clinice. Simptomatologia clinică şi biologică întîlnită în insulinom este polimorfă, în raport de mărimea tumorii secretante.

Primele simptome sînt nespecifice, difuze şi se manifestă prin astenie —care treptat ajunge la torpoare —, sudori profuze, în special în a doua parte a nopţii. Alteori se găsesc semne minore de hipoglicemie ca: tremurături ale coapselor, anxietate, paloare etc. (semne care se întîlnesc şi în pitiatism, spasmofilie, distonie neuro-vegetativă etc.); un alt simptom revelator este foamea imperioasă care cedează la ingestia de zahăr.

Treptat simptomatologia se accentuează, perturbările neurologice şi psihice devin frecvente.

Hipoglicemia organică este deci o formă severă de boală cu o simptomatologie care poate să apară în crize, în special în a doua parte a nopţii sau la 2—4 ore după ultima masă sau în urma unui efort muscular violent.

Toate aceste manifestări se caracterizează prin:

— caracterul lor paroxistic și regresiunea lor spontană fără sechele, cel puțin un timp oarecare, explicînd de ce examenul clinic dintre crize este de cele mai multe ori normal;

— absența unor semne obiective care contrastează cu bogata simptomatologie funcțională duce la evocarea hipoglicemiei organice de origine pancreatică;

— faptul că se pun în evidență prin perioade de post, survin cu frecvență mai mare dimineața „à jeun" în momentul trezirii din somn, sau în cursul zilei spre ora 11 înainte de masa de prînz, mai ales dacă bolnavul n-a mîncat dimineața; exercițiul muscular intens are o consecință asemănătoare;

— toate simptomele cedează prin ingestia de zahăr sau alimente sau prin multiplicarea meselor.

Datorită acestui fapt bolnavii sînt în general obezi sau cum spune Gilbert-Dreyfus au „o stare de sănătate aparent înfloritoare". După acest autor absența „stării înfloritoare" pune problema unui carcinom al insulelor Langerhans.

Pentru diagnosticul bolii, atunci cînd simptomatologia nu este clară, dispunem actualmente de următoarele probe biologice:

— *proba postului* (prînzul Conn) 50 g glucide, 50 g protide, 80 g lipide administrat timp de 3 zile. În caz de adenom, prînzul nu este suportat, apărînd hipoglicemii grave în ziua a 2-a — a 3-a de tratament;

— *proba cu tolbutamid i.v.;* se injectează i.v. 1 g tolbutamid (Rastinon) în soluție de 5% în timp de 1—2 minute, după ce în prealabil s-a recoltat glicemia „à jeun". Se recoltează eșantioane de sînge pentru dozarea glicemiei la 20′, 30′, 40′, 50′, 60′, 90′, 120′, 180′. Dacă glicemia recoltată între 30′—40′ scade cu peste 35—40% din valoarea inițială și nu revine la normal nici peste 3 ore de la administrarea probei, se poate pune sigur diagnosticul de insulinom;

— *dozajul insulinemiei*, care normal variază „à jeun" între 21—30 µu/ml plasmă, poate să ajungă în caz de insulinom la peste 50—60 µu/ml plasmă;

— *proba cu glucagon;* în mod normal după injectarea a 1 mg glucagon i.v. urmează hiperglicemie; în caz de insulinom, injectarea rămîne fără răspuns hiperglicemic, datorită sărăcirii în glicogen a ficatului.

Tratamentul adenomului Langerhans este chirurgical. În ultimii ani, aplicarea diazoxidului, tiazidă nediuretică cu acțiune hiperglicemiantă, administrată în doze de 400—600 mg zilnic, a permis bolnavilor cu hipoglicemie organică o viață normală timp îndelungat. Diazoxidul nu duce însă la suprimarea cauzei bolii. În ultimii ani folosim în centrul de Boli Metabolice medicamentele originale AH_1 și AH_4 (bazate pe o combinație de propranolol ederen, extr. belladonna și clordelazin) cu acțiune hiperglicemiantă eficientă.

Alte hipoglicemii organice întîlnite în practică sînt cele cauzate de tumori mezenchimatoase gigante.

Se cunosc astfel hipoglicemii datorite unui seminom testicular, disgerminom ovarian, adenocarcinom gastric, cecal, tumori cu sediu toracic etc.

Aceste tumori survin în mod egal la ambele sexe la o vîrstă mijlocie. Cel mai adesea consultul medical este provocat de tulburările psihice sau neurologice concomitente.

Baze patogenice. În ceea ce priveşte patogenia hipoglicemiei s-au propus mai multe ipoteze: *acţiunea mecanică a tumorii* (compresiunea splanhnicului, a ganglionului celiac, a vagului), *consumul excesiv de glucoză de către tumoare* (o tumoare masivă, cu glicoliză crescută, creşte consumul glucozei); *secreţia unei substanţe hipoglicemiante* (Barzon găseşte într-o tumoare 4—6 u de substanţă cu acţiune insulinică. Boshell găseşte o forţă hipoglicemiantă la unele tumori echivalentă cu 800 u.i. de insulină). Pînă în prezent nu se cunoaşte cu precizie natura substanţei. Ceea ce este clar este dispariţia hipoglicemiei odată cu ablaţia tumorii.

Hipoglicemiile funcţionale. Dintre hipoglicemiile funcţionale reamintim mai ales hipoglicemiile gastrectomizaţilor întîlnite mai ales în sindromul precoce (sindromul dumping) şi în sindromul postprandial tardiv.

Sindromul precoce constă dintr-o senzaţie de balonare şi apăsare epigastrică penibilă, întovărăşită de greţuri, vomismente şi uneori chiar de colici intestinale. La acestea se adaugă fenomene neurovegetative intense: slăbiciune musculară, sudori localizate sau profuze, cefalee, vertije, palpitaţii etc. Acestea apar la 1/4—1/2 oră după mese în momentul în care săgeata glicemiei este cea mai crescută. După hiperglicemie urmează fenomene de hipoglicemie.

În sindromul postprandial tardiv simptomele apar la cîţiva ani de la operaţie şi se manifestă prin diverse tulburări (cefalee, ameţeli, lipotimii, transpiraţii profuze, palpitaţii. oboseală intensă etc.) care apar la 2—4 ore după mese. Sînt exagerate de ingestia de glucide şi scad la un regim bogat în proteine. Dacă în momentul stării de rău se ingeră zahăr, starea de rău diminuă, fapt ce confirmă că este vorba de o hipoglicemie.

Tulburările apar mai ales la bolnavii cu anastomoză gastrojejunală tip Polya sau Finsterer. Inundarea masivă a intestinului subţire produce şi resorbţia masivă de glucide cu hiperglicemie şi apoi hipoglicemie secundară datorită hipersecreţiei de insulină.

Tratament. 1. *Hipoglicemiile, uşoare sau medii postterapeutice* (după administrare de insulină sau sulfamide) se tratează (dacă bolnavul este la domiciliu) prin administrare de zahăr sau glucoză „per oral". Este indicat ca bolnavii diabetici insulinodependenţi să aibă totdeauna asupra lor unadouă bucăţi de zahăr pe care să le poată lua imediat ce au senzaţia de hipoglicemie. Dacă este posibil, o injecţie i.m. de glucagon este adesea salutară în aceste cazuri. Aceste hipoglicemii, în general, nu necesită internarea în spital.

2. *Coma hipoglicemică*, indiferent de etiologie, se internează şi se tratează de urgenţă numai în spital. Tratamentul se face prin perfuzie de glucoză 10—20% i.v. În general după 500—750 ml bolnavul îşi revine, dar uneori cantitatea necesară a fi perfuzată depăşeşte 1500—2000 ml glucoză 20%. În cazuri de comă prelungită bolnavul poate să rămînă „decerebrat" pe perioade de timp variabile, cu tot tratamentul cu glucoză efectuat. În acestea cazuri se va continua tratamentul zilnic cu glucoză în cantitate ce variază între 1500-2000 ml glucoză 10—20%, echilibrată cu cantitatea necesară de insulină, pentru a menţine o glicemie în jur de 160—180 mg%. Se vor introduce în acelaşi timp cantităţi mari de vit. B_1 (2—3 fiole zilnic de 100 mg clorhidrat de tiamină), vit. B_6 (2—3 fiole zilnic de clorhidrat de piridoxină în concentraţie de 5%), vit C (500—1000 mg zilnic). Se va avea grijă ca bolnavul să fie alimentat artificial zilnic cu 1800—2000 calorii (din care 220—250 g şi chiar

mai mult să fie glucide provenite din glucoza perfuzată) şi să primească zilnic cantitatea de Na, Cl, K, Mg, P etc. necesară menţinerii echilibrului hidroelectrolitic. Se va urmări menţinerea de asemenea a echilibrului acido-bazic. Un tratament corect, perseverent, poate în unele cazuri să ducă la revenirea completă a bolnavului într-un timp ce poate varia de la 5—6 zile la 4—8 săptămîni. În cele mai multe cazuri rămîn însă sechele definitive.

3. Tratamentul *hipoglicemiilor cronice* (organice) poate fi:

— *medical*: regim alimentar limitat la un maximum de 250—280 g HC, format din glucide lent resorbabile, repartizate în circa 5—6 mese zilnic (cu un maxim de 3 ore distanţă între mese);

— ganglioplegice, pentru a scădea reacţiile neurovegetative;

— cortizon (Prednison) 50 mg zilnic timp de 10 zile, care poate aduce o ameliorare de pînă la 2 luni;

— diazoxid (3-metil-7-cloro-1.2.4. benzotiadiazine-1-1-dizoxid) este o benzotiadiazină nediuretică, descoperită în 1961 de către Rubin, care produce rapid o hiperglicemie. Se administrează 600 mg/24 ore ca doză de atac şi 300—400 mg zilnic, ca doză de întreţinere. Are o toleranţă bună; se poate da luni şi ani de zile. Întrucît poate să ducă uneori la edeme se indică ca pe perioada tratamentului să se administreze concomitent şi diuretice (Furantril 1—2 tb. zilnic)—AH_1 şi AH_4 în doze variabile;

— *chirurgical*: — corectarea anastomozei Finsterer şi Pean, în caz de hipoglicemii după rezecţie gastrică;

— excluderea formaţiunilor tumorale (insulinom, carcrcinom insular, tumoră mezenchimatoasă).

8.3. OBEZITATEA

Se consideră obez subiectul a cărui greutate depăşeşte cu 15 —20% greutatea sa ideală (Ostrovski). După alţi autori obeze trebuie să fie numai persoanele care-şi depăşesc greutatea ideală cu 20%; persoanele care-şi depăşesc greutatea cu 10—20% nu sînt încă obeze ci trebuie considerate ca „supraponderale“.

Supraîncărcarea ponderală poate fi măsurată după indicele Broca, care este adesea utilizat: $G = T - 100$ (G = greutatea; T = înălţimea în centimetri) sau, după formula mult mai apropiată de realitate propusă de Lorentz:

$$G = T - 100 - [(T - 150) \times 0{,}25].$$

Pentru copii, formula lui Lorentz este redată astfel (Ostrovski):

Copiii între 2 —6 ani: $G = (T-100) - [(T-123) \times 0{,}7]$
„ 6—14 ani : $G = (T-100) - [(T-125) \times 0{,}5]$
„ 14—18 ani: $G = (T-100) - 10$
Peste 18 ani: Băieţi : $G = 50 + 0{,}75\ (T-150)$
Fete: $G = 45 + 0{,}75\ (T-150)$

Formula pentru calcularea greutăţii ideale propusă de Asigurările Metropolitane din New-York, adoptată şi de noi, este de fapt o derivare din formula lui Lorentz, însă mult mai apropiată de realitate, întrucît ţine seama de vîrsta şi sexul adultului.

$$G = 50 + 0{,}75\ (T-150) + \frac{V-20}{4}$$

Pentru femei întregul produs se înmulţeşte cu 0,9 în care

G = greutatea în kg; T = înălţimea în cm; V = vîrsta în ani.

— Aprecierea obezităţii prin măsurarea pliului cutanat, sugerată de Richer încă din 1890 şi pusă în practică în ultimii ani de către Brook, Tonner, Forbes ş.a., este socotită de majoritatea autorilor cu mult mai precisă. Se poate chiar afirma că obezitatea se poate caracteriza prin măsurarea directă a ţesutului adipos prin pliul cutanat dar niciodată prin măsurarea singură a greutăţii (Ostrovski).

Obezitatea se întîlneşte din ce în ce mai frecvent în ţările cu nivel de trai ridicat. Se consideră că 1/3 pînă la 1/5 din populaţia adultă a acestor ţări prezintă o stare supraponderală.

În România prevalenţa obezităţii depinde de regiuni: 25% la Timişoara, 21% Craiova, 28% Maramureş în mediul rural; 28—31% Bucureşti (în ultimii ani 25 %).

Baze etiopatogenice. Obezitatea se datoreşte cantităţii de ţesut adipos din organism şi în ultimă analiză numărului şi volumului adipocitelor. Dezvoltarea unui număr crescut de adipocite se întovărăşeşte de un risc crescut de obezitate. Numărul de adipocite se fixează în prima perioadă a vieţii. După această perioadă ingestia exagerată de factori nutritivi modifică numai volumul şi nu numărul adipocitelor.

Numărul celulelor adipoase pe mg de grăsime subcutanată la copilul normal este de 408,6±142,6 pe cînd la copilul obez este de 1508 ± 393. Lipidele celulare la obezii adulţi sînt de 0,9088 ± 0,0828 mg iar la normali sînt de 0,6055 ± 0,0439 mg (Olefsky). Şi talia adipocitului este modificată; la normal ea este de $88,5\ \mu^3 \pm 9,8\ \mu^3$ iar la obezul cu o încărcare de 50—100% ajunge la $115\ \mu^3 \pm 4,3\ \mu^3$.

Gradul de obezitate depinde de numărul de adipocite. Acest tip de obezitate — *obezitatea hiperplazică* — depinde de supraalimentaţia primită în perioada copilăriei. Numărul de adipocite — ce se stabilizează în jurul vîrstei de 20—23 ani — rămîne definitiv şi ceea ce se schimbă este numai volumul acestor celule.

În determinarea numărului de adipocite un anumit rol l-ar putea avea şi ereditatea, pe lîngă factorii intrauterini şi nutriţionali în perioada prenatală şi alimentaţia din perioada copilăriei. Această formă de obezitate este cea mai rar întîlnită şi incapabilă de regresiune (ca formă izolată neînsoţită şi de o creştere a volumului adipocitului).

Volumul adipocitelor este în raport direct cu bilanţul caloric. Un bilanţ caloric pozitiv duce la adult la creşterea volumului adipocitului şi la instalarea obezităţii. Creşterea obezităţii cu vîrsta se datoreşte diminuării activităţii fizice care duce la transformarea surplusului caloric în trigliceride de rezervă depuse în adipocitele care-şi măresc volumul. Este vorba în această situaţie de *obezitatea de tip hipertrofic*, care se întîlneşte la adult odată cu reducerea activităţii fizice, fără a se reduce şi alimentaţia; ea are caracter tranzitoriu.

Asocierea unei creşteri a numărului de adipocite — din perioada copilăriei —cu o creştere a volumului care poate avea loc oricînd în timpul vieţii, are ca rezultat *obezitatea de tip mixt*, cea mai frecvent întîlnită, mai ales în rîndul femeilor obeze. Cînd paniculul adipos este în proporţie limitată (sub

40 kg) factorul determinant al obezității este volumul adipocitelor. Peste această greutate, obezitatea este dependentă de numărul de adipocite. Frontiera între aceste forme de obezitate este greu de definit (fig. 8.2.).

Unul dintre factorii cei mai importanți ai oricărei forme de obezitate este *supraalimentația* (fig.8.3.) Aceasta conduce și la instalarea altor perturbări

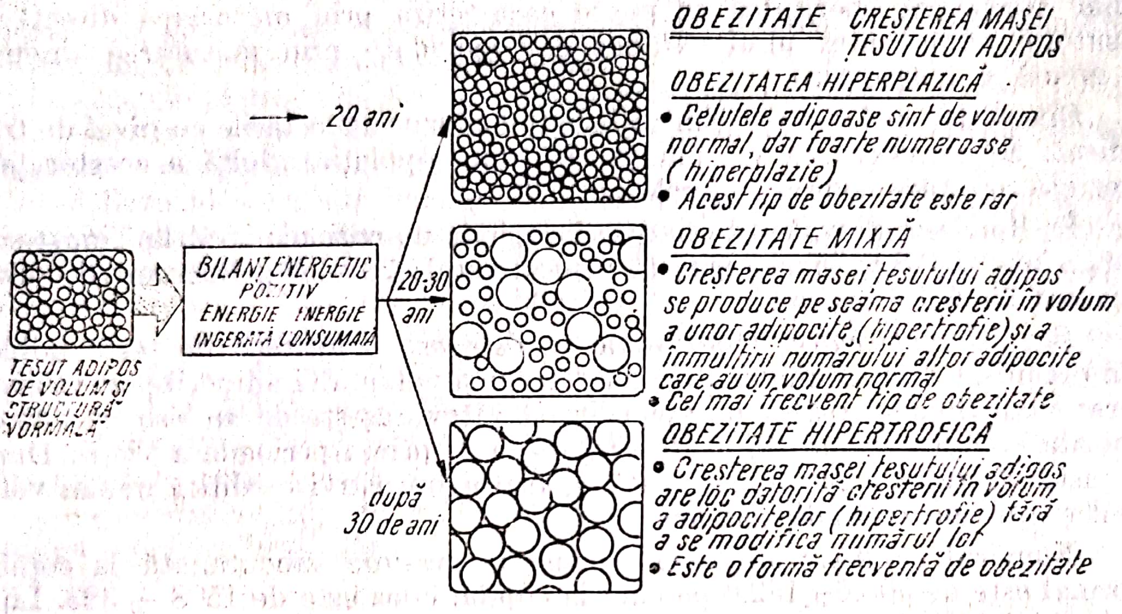

OBEZITATE
CRESTEREA MASEI ȚESUTULUI ADIPOS
OBEZITATEA HIPERPLAZICĂ
• Celulele adipoase sînt de volum normal, dar foarte numeroase (hiperplazie)
• Acest tip de obezitate este rar
OBEZITATE MIXTĂ
• Creșterea masei țesutului adipos se produce pe seama creșterii în volum a unor adipocite (hipertrofie) și a înmulțirii numărului altor adipocite care au un volum normal
• Cel mai frecvent tip de obezitate
OBEZITATE HIPERTROFICĂ
• Creșterea masei țesutului adipos are loc datorită creșterii în volum a adipocitelor (hipertrofie) fără a se modifica numărul lor
• Este o formă frecventă de obezitate
20 ani
20-30 ani
după 30 de ani
BILANȚ ENERGETIC POZITIV
ENERGIE INGERATĂ > ENERGIE CONSUMATĂ
ȚESUT ADIPOS DE VOLUM ȘI STRUCTURĂ NORMALĂ

Fig. 8.2. — Forme de obezitate (hiperplazică, hipertrofică, mixtă)

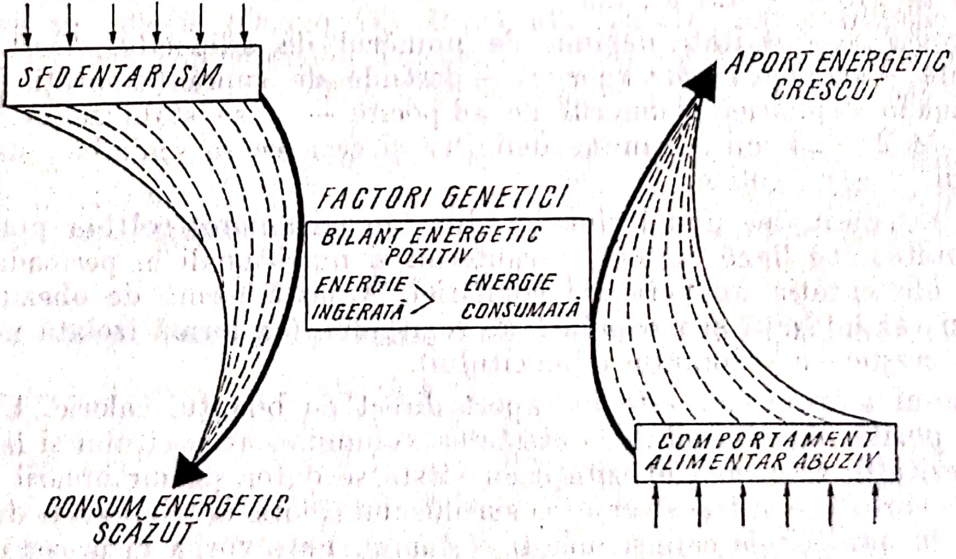

SEDENTARISM
APORT ENERGETIC CRESCUT
FACTORI GENETICI
BILANȚ ENERGETIC POZITIV
ENERGIE INGERATĂ > ENERGIE CONSUMATĂ
COMPORTAMENT ALIMENTAR ABUZIV
CONSUM ENERGETIC SCĂZUT

Fig. 8.3. — Supraalimentația, unul din factorii importanți ai obezității

metabolice odată cu obezitatea (fig. 8.4.). Odată instalată obezitatea de aport se intră într-un cerc vicios greu de întrerupt datorit hiperinsulinismului funcțional instalat (fig. 8.5.). Cuantumul caloric scade cu vîrsta. De la 25 la

45 ani trebuie să se scadă cu 3% cantitatea calorică la fiecare 10 ani spre exemplu pentru același volum de muncă. După 45 ani aportul caloric trebuie scăzut cu 7,5% la fiecare 10 ani pînă la 65 de ani — în raport cu alimentația la 25 ani; după 65 ani se va scădea cu 10%.

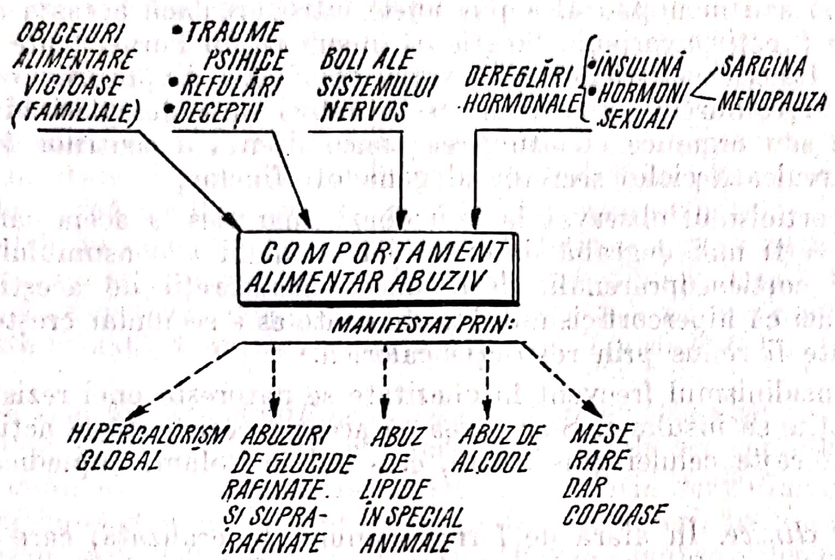

OBICEIURI ALIMENTARE VICIOASE (FAMILIALE)
•TRAUME PSIHICE
•REFULĂRI
•DECEPȚII
BOLI ALE SISTEMULUI NERVOS
DEREGLĂRI HORMONALE
•INSULINĂ
•HORMONI SEXUALI
SARCINA
MENOPAUZA
COMPORTAMENT ALIMENTAR ABUZIV
MANIFESTAT PRIN:
HIPERCALORISM GLOBAL
ABUZURI DE GLUCIDE RAFINATE ȘI SUPRA-RAFINATE
ABUZ DE LIPIDE ÎN SPECIAL ANIMALE
ABUZ DE ALCOOL
MESE RARE DAR COPIOASE

Fig. 8.4. — Factorii care determină un comportament alimentar abuziv și deci obezitatea

Un alt factor important este lipsa de activitate fizică sau diminuarea ei în raport cu consumul alimentar. Abandonul sportului, modificări ale modului de viață, vîrsta, profesiunile sedentare ș.a., toate constituie tot atîția factori care pot contribui la instalarea obezității.

De asemenea un rol important îl au și modificările induse de etapele vieții sexuale; pubertate, căsătorie, sarcină, postpartum, lactație, menopauză etc. Schimbarea de activitate, modificarea psihologică proprie fiecăreia din aceste etape, pot fi factori declanșatori.

Factorii psihologici nu sînt de neglijat în declanșarea obezității. Uneori supraalimentația constituie o compensare, o refulare în care individul găsește o stare de mulțumire pentru compensarea unor nemulțumiri afective, sentimentale, nereușită în viață ș.a.

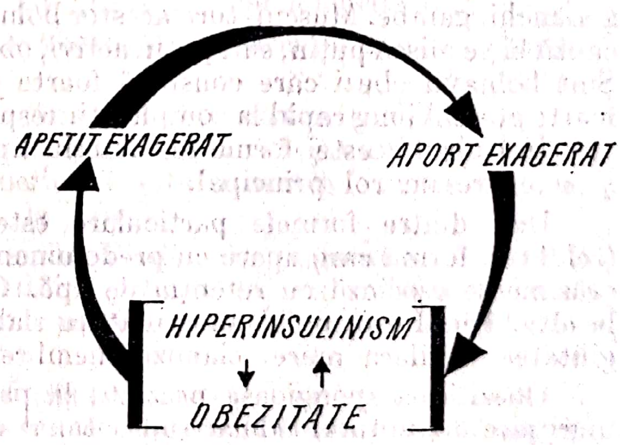

APETIT EXAGERAT
APORT EXAGERAT
HIPERINSULINISM
OBEZITATE

Fig. 8.5. — Cercul vicios indus prin obezitate

Există și unele modificări endocrine, deși foarte rare, care pot determina instalarea obezității. În perioada de sarcină, spre exemplu, pe lîngă alimentație, contribuie la instalarea obezității și o anume stare anabolizantă indusă chiar de sarcină. În unele boli endocrine, boala Cushing spre exemplu, obezitatea constituie un simptom constant. În adenomul Langerhans, datorită hipersecreției de insulină și foamei permanente consecutive, se ajunge la obezitate secundară accentuată. Sindromul adipozogenital, hipotiroidia, se însoțesc de asemenea de obezitate.

Faptul că obezitatea se instalează la femeie mai ales în perioada de pubertate, sarcină sau menopauză, a pus unele întrebări dacă aceasta nu ar fi în legătură cu funcția ovariană. Se știe că în sindromul Turner (care prezintă și absență a funcției ovariene) nu există obezitate. Explicarea coexistenței obezității cu tulburările menstruale s-ar datori unei dereglări hipotalamice funcționale sau organice cu atingerea concomitentă a centrilor foamei și a celor care reglează ciclul secretor al gonadotrofinelor.

Hipercorticismul observat la unii obezi (mai ales la aceia care prezintă vergeturi) ar fi mai degrabă datorit unei anomalii a consumului tisular al hormonilor corticosuprarenali, decît unei hipersecreții de acești hormoni. Se știe astăzi că hipercorticismul din obezitate este secundar creșterii ponderale și poate fi redus prin restricția calorică.

Hiperinsulinismul frecvent în obezitate se datorește unei rezistențe periferice la acțiunea insulinei. S-ar părea că această rezistență la acțiunea insulinei se datorește celulei grase, care, crescînd în volum, împiedică acțiunea insulinei.

Forme clinice. În afară de forma comună generalizată, care apare sub cele 3 aspecte menționate (hiperplazică, hipertrofică și mixtă) s-au mai descris și o serie de forme clinice de obezitate după localizarea segmentară a țesutului adipos și gradul de participare a musculaturii.

— *Obezitatea de tip ginoid*, cel mai frecvent întîlnită la femeie — dar care se poate întîlni și la copilul de ambele sexe și la bărbatul adult — se caracterizează prin dezvoltarea deosebită a țesutului adipos și o subdezvoltare a musculaturii scheletice. Grăsimea se localizează în părțile inferioare ale corpului, pe abdomenul inferior (subombilical), pe flancuri, șolduri, coapse, genunchi, gambe. Musculatura acestor bolnavi este slab dezvoltată; din această cauză ei se mișcă puțin, sînt puțin activi, obosesc ușor și se îngrașă foarte repede. Sînt bolnavii obezi care consumă foarte puține calorii și care totuși slăbesc foarte greu. Ajung rapid la complicații respiratorii, cardiace, osteoarticulare ș.a.

În cadrul acestei forme se descriu tipuri speciale în care retenția de apă și sare are un rol principal.

Una dintre formele particulare este așa-numita *obezitate spongioasă* (celulita), formă care apare cu predominanță la femeile tinere. Acumularea de grăsime se asociază cu retenția de apă. Greutatea este variabilă, de la o zi la alta. Tenul este palid, musculatura slabă, tensiunea arterială scăzută, fragilitatea capilară mare, cianoza membrelor inferioare accentuată.

Obezitatea spongioasă prezintă la palpare o hipertrofie de hipoderm, o îngroșare a țesutului celular sau cutanat ce merge pînă la împăstare pseudoedematoasă. Țesutul conjunctiv infiltrat este mediul unor indurații diverse (grăunți, nuclei, placarde). Pielea devine dificil de plisat. Regiunile împăstate sînt dureroase fie la palpare, fie spontan. Durerile sînt datorite comprimării terminațiilor senzitive locale prin formarea de fibroză reacțională.

Acest tip de obezitate apare de obicei cu ocazia unui episod genital (pubertate, sarcină), fără să se găsească în paralel o modificare de apetit. Subformele clinice sînt numeroase dar deosebirea este numai din punct de vedere topografic. Există forme generalizate, care ar corespunde noțiunii de obezitate spongioasă, și forme localizate cu predominanță la centura pelviană, față, torace, lombe etc.

Retenția de apă caracteristică acestor forme se datorește modificărilor biochimice ale țesutului conjunctiv. Apa este reținută prin îmbibarea mucopolizaharidelor. Prin compresiunea vaselor sanguine survine anoxia periferică care accentuează și mai mult tulburările locale. Boala se asociază cu amenoree, dismenoree, se exacerbează premenstrual. Se însoțește de o instabilitate psihică accentuată a bolnavei (emotivitate, anxietate, perturbări ale somnului, stare depresivă, iritabilitate). Tulburările psiho-afective ca și cele genitale ocupă dealtfel un loc important în geneza bolii.

Obezitatea nu răspunde la tratamentul dietetic sau cu diuretice (întrucît fixarea de apă nu este în raport cu retenția de sare din organism). Se pare că administrarea de cortizon — mijloc de acțiune directă la nivelul mucopolizaharidelor — este urmată de unele rezultate pozitive. Tratamentul se face numai în spital.

O formă specială de celulită este *maladia Dercum* (obezitate cu hiperestezie cutanată; infiltrația adipoasă este dureroasă). Boala are caracter familial.

— *Obezitatea de tip androïd* se caracterizează prin dezvoltarea țesutului adipos în regiunea superioară a corpului (ceafă, gît, umeri, partea superioară a abdomenului, deasupra ombilicului) respectîndu-se partea inferioară a corpului. Musculatura este puternic dezvoltată iar stratul adipos este mai puțin dezvoltat ca în forma ginoidă. Acești bolnavi sînt activi, se plîng de foame accentuată, mănîncă mult, eforturile fizice pe care le pot face sînt mari. Se întîlnește mai frecvent la bărbați decît la femei. Complicațiile metabolice sînt frecvente (diabet, hiperuricemie, dislipemie, ateroscleroză cu manifestări multiple ș.a.).

În afară de aceste forme se mai descriu obezități la copii, obezități de sarcină, obezități senile etc. care nu prezintă particularități.

Există și unele cazuri mai rare de obezități, cu caracter genetic, care îmbracă diverse tipuri:

— Obezitatea de tip Baraques — Simons. Se caracterizează prin anomalia de repartiție a grăsimilor; lipodistrofia este localizată la jumătatea inferioară a corpului în timp ce jumătatea superioară este normală sau cu tendință spre cașexie. Survine mai frecvent la femei.

— Sindromul Lawrence-Moon-Bardet-Biedl, cu transmitere ereditară recesivă, se manifestă clinic prin retinită pigmentară cu tulburări vizuale, obezitate cu aplazie genitală, ariераție psihică și malformații ale extremităților (cel mai frecvent polidactilia).

— Sindromul Morgani-Morel, mai frecvent la femei, se caracterizează prin obezitate localizată mai frecvent la centura pelviană, hirsutism, diabet, hiperostoză frontală internă și tulburări nervoase (cefalee, tulburări psihice, crize comițiale).

Complicațiile obezității. Diabetul zaharat. Obezitatea este una din principalele cauze ale diabetului zaharat. Peste 80—90% dintre diabeticii actuali au fost sau sînt suferinzi de obezitate.

Scăderea în greutate îndepărtează pericolul imediat al apariției diabetului zaharat. În caz că nu se iau măsurile respective de tratament și bolnavul continuă să rămînă un supraponderal, obezitatea se transformă adesea într-un diabet zaharat clinic manifest definitiv. În acest stadiu slăbirea bolnavului nu aduce după sine dispariţia diabetului.

Există şi situaţii în care relaţia dintre obezitate şi diabetul zaharat are o transmisie ereditară. Dar chiar în aceste situaţii se poate evita apariţia diabetului printr-un tratament eficace al obezităţii.

Complicaţiile cardiovasculare frecvent întîlnite sînt hipertensiunea arterială, insuficienţa cardiacă, ateroscleroza şi varicele membrelor inferioare.

Complicaţiile respiratorii. Dispneea de efort se întîlneşte la peste 84% din obezi şi este expresia unei disfuncţii ventilatorii restrictive sau a unei insuficienţe respiratorii extrapulmonare.

Complicaţii ale aparatului locomotor. Reumatismul cronic degenerativ (poliartroza, spondiloza, picior plat) se întîlneşte frecvent la obezi. Durerile articulare sînt prezente la peste 70% din cazuri.

Complicaţii hepatice şi biliare. Ficatul obezului suferă adesea o infiltrare grasă, care în timp duce la apariţia unei hepatite cronice. Vezica biliară este de asemenea afectată (în special hipotonă). Adesea apare o litiază biliară. În geneza litiazei abuzul alimentar joacă un rol important.

Complicaţiile sistemului nervos central. În cursul obezităţii sînt obişnuite: cefaleea, vertijele, astenia, unele tulburări psihice: anxietate, fobii, obsesii ş.a.

Complicaţii ginecologice şi obstetricale: amenoreea sau tulburările de ciclu ovarian sînt prezente la 30—40% din femeile obeze sau chiar mai mult. Femeile obeze suportă greu o sarcină datorită şi complicaţiilor generale pe care le au. Naşterea se însoţeşte mai frecvent de accidente sau complicaţii în comparaţie cu normoponderalele. Mortinatalitatea este mai crescută în cazul femeilor obeze.

Tratament. Slăbirea unui obez este un act mult mai dificil decît pare la prima vedere.

Iată de ce la început, într-o convorbire prealabilă cu obezul trebuie să i se arate că *fără o cooperare strînsă între el şi medic, orice efort de a slăbi este inutil.*

Cooperarea este necesară în vederea:

— stabilirii diagnosticului complet al obezităţii (forma bolii, cauzele care au determinat vicierea comportamentului alimentar, felul în care se manifestă acesta etc.); fără ajutorul bolnavului, medicul nu poate preciza aceste detalii;

— instituirii unui tratament corespunzător (bazat pe aceste elemente), şi în special pentru a-l urmări îndeaproape.

Principiul terapeutic fundamental, în obezitate este transformarea dezechilibrului energetic pozitiv într-un dezechilibru energetic negativ.

Realizarea acestui deziderat este posibilă prin:

— raţionalizarea comportamentului alimentar care întotdeauna presupune şi

— raţionalizarea modului de viaţă.

Din punct de vedere practic se procedează în modul următor:

— medicul trebuie să obţină de la bolnav toate detaliile legate de comportamentul său alimentar, să controleze veridicitatea lor, cu ajutorul celorlalţi membri ai familiei;

— apoi, împreună cu bolnavul să analizeze factorii care au provocat vicierea comportamentului alimentar. În acest moment, obezul îl poate ajuta mult pe medic. Astfel, el va trebui să-i furnizeze date legate de modul de viață, de muncă, să-şi recunoască bucuriile care-l satisfac, sau necazurile care îl frămîntă.

Procedînd în continuare la examenul clinic şi biologic complet, medicul reuşeşte ca în decurs de cîteva zile, împreună cu obezul, să facă un bilanț al „stării" lui de boală şi sănătate. Acestuia i se va explica în mod clar, cum a ajuns obez şi în special ce trebuie să facă pentru a slăbi.

În aceste momente intervenția medicului este categorică. El atenționează în modul cel mai ferm asupra factorilor sociali, economici, profesionali, familiali şi individuali care au favorizat vicierea comportamentului alimentar. O parte din aceştia (cei sociali-economici şi profesionali) sînt mai greu influențabili. În schimb, factorii familiali şi individuali pot fi ameliorați. Acel faimos „cerc vicios" din obezitate trebuie întrerupt prin:

— regim alimentar restrictiv;

— cultură fizică.

Deoarece apetitul crescut al obezului îi provoacă acestuia mari suplicii, *uneori* este nevoie de a-l inhiba cu ajutorul medicamentelor anorexigene (Anapetol, Silutin etc.).

Acestea sînt măsurile de primă urgență. Concomitent se începe raționalizarea modului de viață prin ameliorarea acelor factori pe care i-am amintit.

Medicul va explica obezului că slăbirea deşi este un proces continuu, va fi întreruptă de perioade de staționare. Acestea nu trebuie să-l descurajeze.

Înainte de a stabili instituirea regimului alimentar, se va stabili nevoia individuală de energie (calorii) care va fi determinată în funcție de sexul, vîrsta, dimensiunile corpului şi activitatea fizică a obezului.

Din nevoia de energie (calorii), aportul de calorii şi arderea unui kg de grăsime proprie, evaluată la 7000 calorii, se poate calcula timpul necesar pentru obținerea greutății dorite, desigur cu condiția ca pacientul să respecte întocmai regimul.

1. *Regimul alimentar la obez.* Regimul va fi hipocaloric cu un aport de cca 1200—1300 calorii în condiții obişnuite de activitate.

În spital, sau în condiţii de repaus absolut, aportul caloric poate fi şi mai redus, la 800 sau 400 calorii şi uneori se poate recurge chiar la postul absolut.

În cazul regimului hipocaloric, proteinele vor fi date în proporție de 1—1,5 g/kg greutate ideală, atît pentru rolul lor plastic cît şi pentru faptul că stimulează ritmul metabolismului, accelerînd astfel arderile.

Rația lipidică va fi redusă la cca 40—50 g/zi, întrucît lipidele furnizează un aport caloric crescut, dezavantajos într-un astfel de regim.

Regimul va fi sărac în glucide, ştiut fiind că factorul principal în constituirea obezității îl constituie dezechilibrul alimentar în sensul unui consum exagerat de glucide sub formă de dulciuri concentrate, făinoase, pîine ş.a.

În general, un regim hipocaloric cu proteine suficiente, bogat în legume verzi şi fructe, acoperă nevoile de vitamine hidrosolubile şi de minerale ale obezului. În perioadele în care se aplică un regim mai restrictiv sau postul absolut, se pune problema suplimentării rației cu vitamine pentru a se evita fenomenele carențiale în aceşti factori nutritivi.

Într-un *regim hipocaloric* sînt *permise* următoarele alimente:

— laptele smîntînit, iaurtul degresat, brînza de vaci dietetică, urdă;

— carnea slabă de vacă, viţel, miel, pasăre (pui);

— peştele slab de rîu (şalău, ştiucă, lin);

— ouăle fierte tari, albuşul de ou;

— legume: ciuperci, roşii, ridichi, andive, salată verde, ardei graşi, castraveţi, conopidă, spanac, lobodă, dovlecei, varză albă, fasole verde (preparate ca salate sau fierte înăbuşit, sau ca sote de legume);

— fructe: mere creţeşti, lămîi, grapefruit, portocale, mandarine, pepene verde, coacăze, fragi, afine, vişine, cireşe timpurii ş.a. (crude, ca salată de fructe, coapte, sau sub formă de compoturi cu zaharină);

— grăsimi: uleiuri vegetale, margarină (în cantitate redusă);

— băuturi: sifon, sucuri de legume şi de fructe, lapte ecremat;

— sarea în medie 4—5 g/zi.

Lichidele se permit în cantităţi de cel puţin 1—1$^{1}/_{2}$ l apă pe zi. Orice restricţie de lichide diminuă diureza şi provoacă acumularea de reziduuri în organism.

Sînt *interzise* următoarele alimente:

— caşcavalul, schweitzerul, camembert-ul, în general, toate brînzeturile grase şi sărate, laptele integral, iaurtul gras, brînza de vaci grasă;

— cărnurile grase, peştele gras, conservele de carne şi de peşte, afumăturile, mezelurile grase;

— pîinea şi pastele făinoase în cantitate mare;

— ouăle prăjite;

— leguminoasele uscate, fasolea, mazărea, lintea, bobul;

— cartofii în cantitate mare;

— fructe: stafidele, smochine, curmale, struguri, prune ca şi cele oleaginoase (alune, nuci, arahide);

— grăsimile: frişca, smîntîna, slănina, untura;

— sosurile cu rîntaş, cele cu grăsime multă, maioneza;

— supele şi ciorbele grase, cele cu făinoase;

— dulciurile concentrate, cremele, aluaturile cu grăsime;

— lichide: băuturile îndulcite, siropurile, alcoolul, laptele integral, cafeaua, ceaiul rusesc;

— condimentele: oţet, ierburi aromate, mărar, pătrunjel, cimbru ş.a.

Se vor da 4—5 mese pe zi, asigurîndu-se astfel o metabolizare mai bună a caloriilor realizate, împiedicînd acumularea lor sub formă de ţesut adipos.

În cura severă de slăbire sau în caz de constipaţie, se recomandă adăugarea la salată a 1—2 linguri de ulei de parafină care va înlocui total sau parţial untdelemnul (indicaţia este valabilă numai pentru un timp limitat pentru că uleiul de parafină împiedică absorbţia vitaminelor liposolubile).

La începutul curei se dau cîteva sfaturi generale:

— să nu se consume nimic între mesele principale;

— să nu se abuzeze de sare;

— să nu se consume alcool (alcoolul îngraşă);

— să se respecte întocmai cantităţile de alimente indicate;

— abandonarea fumatului este recomandabilă (fumătorul crede că prin fumat i se menţine silueta, inexact).

La Centrul de boli metabolice şi de nutriţie din Bucureşti, prescriem următorul regim tip care realizează cca 1 000 calorii, 75 g proteine, 100 g glucide şi 35 g lipide:

Regimul pentru o zi:

Dimineaţa : 200 g lapte (rece sau cald după gust).

Ora 10: o chiflă (50 g) sau o felie de pîine (50 g), brînză de vaci dietetică (50 g), sau carne foarte slabă (50 g).

ora 13: — salată de crudități din 200 g varză (albă sau roșie), ridichi (de lună sau negre), andive, salată verde, castraveți, ardei grași, ciuperci proaspete, conopidă, cu o linguriță de ulei, lămîie sau oțet, sau

— 1 farfurie de supă sau ciorbă preparată din aceleași cantități cu cele indicate pentru salată. Se pot înlocui unele legume cu spanac, lobodă, dovlecei ș.a.

— 100 g carne de vacă slabă, mînzat, pasăre, fiartă, friptă, tocată, înăbușită, sau 150 g pește slab: stavrid, cod, știucă, șalău congelat sau proaspăt (fiert, fript, la cuptor), sau 150 g brînză de vaci slabă;

— 1 măr (100 g).

seara: — 150 g cartofi fierți, înăbușiți sau 200 g fasole verde preparată ca sote (sau dovlecei) cu 2 lingurițe de iaurt în loc de unt.

— 100 g carne slabă friptă sau 100 g pește slab

— un măr (100 g)

Se poate înlocui carnea cu 50 g parizer sau șuncă presată sau crenvurști, dar în acest caz se va înlocui uleiul de la salată cu ulei de parafină, sau se va exclude complet din rația acelei zile.

În afară de regimul de 1000 cal., în Clinica de Nutriție și Boli Metabolice din București se mai folosesc și alte tipuri de regimuri hipocalorice ca:

— *regimul de 400 calorii* care poate fi alcătuit în felul următor:

Aliment	Cantit. (g)	Protide	Glucide	Lipide	Calorii
Lapte	250 ml	10	5	10	
Brînză de vaci	90	15	—	—	
Carne	100	20	5	—	
Fructe	100	—	—	10	
Legume	300	—	—	15	
Total:		45	10	35	400

Cu acest regim se obține în medie o scădere zilnică de 300 g în greutate.

— *regimul de 600 calorii* care poate fi alcătuit în felul următor:

Alimente	Cantit. (g)	Protide	Glucide	Lipide	Calorii
lapte	250 ml	10	5	10	
brînză de vaci	150	25	3	—	
carne	150	30	7	—	
fructe	200	—	—	20	
legume	400	—	—	22	
Total:		65	15	62	600

— *regimul de 800 calorii* care poate fi alcătuit în felul următor:

Aliment	Cantit. (g)	Protide	Glucide	Lipide	Calorii
lapte	500 ml	20	10	20	
brînză de vaci	180	30	3	—	
carne	150	30	7	—	
fructe	250	—	—	25	
legume	600	—	—	30	
Total:		80	20	75	800

— regimul de 240 calorii reprezentat de 300 g brînză de vaci;
— regimul lactat (1 litru de lapte pe zi care aduce cca 600 cal.);
— regimul de fructe, ex.: 1 kg mere = 400 calorii ş.a.

Regimul de 300—400 calorii este indicat la marii obezi care suferă frecvent şi de insuficienţă cardiacă, hipertensiune arterială sau diabet zaharat.

Chiar cu un regim hipocaloric constant ţinut, treptat scăderea în greutate se poate opri, apărînd aşa-numita stare de „platou" a curbei ponderale. Aceasta se poate produce printr-o retenţie de apă tranzitorie. În acest caz regimul nu trebuie abandonat ci se va continua, asociindu-se eventual un diuretic, pînă cînd se depăşeşte această stare şi curba ponderală începe iar să coboare.

În cazul cînd nu se reuşeşte aceasta, este indicată internarea bolnavului în spital pentru supunerea sa la o dietă mai severă. Cum în cursul tratamentului apare adesea o creştere a acidului uric în sînge iar gutoşii pot prezenta accese de gută se va avea grijă să se menţină uricemia în limitele normale. Ca o expresie a acidozei de foame, poate apărea o cetonurie; prezenţa ei zilnică indică respectarea de către obez a regimului, iar dispariţia nerespectarea acestuia.

O modalitate de tratament folosită în condiţii de spitalizare este şi *postul absolut (zero calorii)*, în cursul căruia bolnavul aflat în repaus absolut la pat primeşte o cantitate de 1500—2500 ml ceai îndulcit cu zaharină cu suplimentarea vitaminelor şi sărurilor minerale necesare pe cale orală. Practicarea curei de post absolut trebuie să se facă însă, numai la indicaţia strictă a medicului şi sub supravegherea acestuia, limitîndu-se în timp. Se poate aplica în diverse variante: fie 1—3 zile consecutiv (nu se vor depăşi 7 zile), fie alternînd 1—2 zile de post cu zile de fructe sau de brînză de vaci, fie o zi pe săptămînă. De menţionat că postul absolut se recomandă numai la persoanele tinere fără afecţiuni cardiovasculare sau de altă natură, care ar putea fi agravate de privarea totală a organismului de aportul caloric. Postul absolut nu trebuie prelungit mult timp, deoarece în asemenea condiţii s-au citat şi cazuri letale (după 3—8 săptămîni de post).

Treptat, pe măsură ce s-a realizat scăderea în greutate, aportul caloric se poate creşte la 1500—1800 calorii, valoare care fiind sub nivelul raţiei subiectului normal va asigura menţinerea greutăţii în continuare la nivelul dorit.

Un alt regim pe care-l indicăm numai în spital, cu rezultate deosebite este regimul cu 300 g brînză de vaci (240 calorii şi 55 g proteine) pe zi şi 1—2 l apă sau ceai, precum şi un cocktail de vitamine şi săruri minerale. Este un regim acceptat de bolnavi, cu rezultate deosebite, cu slăbire rapidă şi spectaculară. Regimul ţine 19—20 zile, după care este indicat un regim de 600—800—1200 calorii, cu creştere treptată, astfel încît bolnavul ajunge să se menţină la greutatea obţinută.

Cultura fizică. Creşterea regimului de activitate fizică este obligatorie în tratamentul obezităţii. Realizarea acestui deziderat se face prin cultură fizică liberă sau medicală. Indicaţia pentru una din aceste forme o va face medicul în funcţie de prezenţa sau absenţa complicaţiilor (în special cele cardiovasculare).

Cultura fizică *medicală* se practică în centre specializate, sub controlul medicului (a se vedea tratamentul obezităţii în staţiunile balneare).

Cultura fizică *liberă* se prescrie de comun acord medic-bolnav, în funcţie de posibilităţile de realizare: mers pe jos, cros, ciclism, înot, patinaj, turism, tenis de cîmp, gimnastică, jocuri sportive. Opiniem pentru mersul pe jos, zilnic cîte 60—90 minute sau chiar mai mult. Excursiile la mare sau la munte cu mersul prelungit pe jos în timpul vacanţelor vin să completeze această indicaţie. Pe lîngă efectele mişcării propriu-zise, rezultatele psihice obţinute nu sînt deloc de neglijat. Se pot practica şi toate celelalte sporturi, dar moderat şi ritmic. Nu sînt recomandate de la început eforturile fizice mari, bruşte dar sporadice, urmate de febra musculară, astenie, creşterea apetitului, sete exagerată.

În concluzie, trebuie să se ştie că eficienţa maximă a culturii fizice se obţine numai prin *eforturi fizice moderate dar zilnic practicate toată viaţa.*

Întrebuinţarea medicamentelor nu este o regulă în tratamentul obezităţii. Fiecare obez trebuie să ştie acest lucru şi să nu aştepte de la „miraculoasele tablete de slăbit“ efecte pe care ar trebui să le obţină printr-un regim alimentar sever restrictiv.

Dacă totuşi medicul decide utilizarea lor, aceasta se face:
— pentru a inhiba apetitul crescut al obezului;
— pentru a stimula catabolismul general al organismului şi în felul acesta să grăbească negativarea balanţei energetice;
— pentru a favoriza eliminarea apei din organism (diuretic).

Inhibarea apetitului se obţine cu ajutorul Silutinului, medicament cu acţiune asupra sistemului nervos central şi a Gastrofibranului, care acţionează „la periferie“, provocînd senzaţia de saţietate precoce.

Silutinul se administrează cîte un drageu cu 30 minute înaintea celor trei mese. Efectul său de scădere a apetitului durează 6—7 ore. În acest interval cei care încearcă să mănînce nu simt nici o plăcere.

Gastrofibranul se administrează cîte 4—5 tablete, înghiţite cu puţină apă în momentul apariţiei senzaţiei de foame. Inhibarea apetitului durează aproximativ 4 ore, după care doza se poate repeta.

Tratamentul cu Silutin şi Gastrofibran durează 1—2 luni, în funcţie de indicaţia medicului. Oricum, bolnavul trebuie să reţină că *Silutinul şi Gastrofibranul se administrează pentru a uşura respectarea dietei şi nu pentru a permite obezului abuzuri alimentare.*

Medicamentele din categoria stimulantelor catabolismului sau diureticele se întrebuinţează rar, pentru perioade scurte, sub supraveghere medicală strictă. Este bine ca obezul să cunoască acest lucru.

Tratamentul obezităţii în staţiuni balneare este complex, urmărind utilizarea de mijloace diferite în scopul obţinerii de rezultate optime. Printre mijloacele folosite menţionăm: dieta, gimnastica medicală, balneoterapia, tratamentul medicamentos, psihoterapia.

a) *Dieta* folosită nu are nimic deosebit faţă de dieta hipocalorică menţionată anterior. În staţiunile noastre se foloseşte însă o dietă destul de bogată caloric: 1850 calorii (105 g proteine, 50 g lipide, 250 g glucide). Motivarea ar fi că în cele 3—4 săptămîni cît bolnavul rămîne în staţiune, limitarea caloriilor fiind uşoară, dieta va fi suportată şi bolnavii ar respecta-o fără greutate. S-ar obţine cu o astfel de dietă o scădere în greutate de circa 4—6 kg în decurs de 4 săptămîni. Dieta de 1200 calorii (80 g proteine, 120 g glucide, 40 g lipide) mai rar administrată, considerăm noi că ar fi mai indicată întrucît obezii care vin la tratament sînt deja oameni care s-au supus la o dietă restrictivă anterior.

b) *Terapia prin mişcare* (kinetoterapia), este o componentă principală a terapeuticii obezităţii şi are o serie de avantaje:

— contribuie la realizarea bilanţului caloric negativ prin creşterea cheltuielilor energetice;

— permite reducerea în greutate într-un ritm satisfăcător prin dietă mai puţin severă, fără risc de carenţe de săruri minerale şi vitamine sau de bilanţ proteic negativ;

— activitatea musculară intensă manifestă o influenţă proteino-protectoare în cazul reducerii prin dietă în sensul limitării catabolismului masei proteice a organismului;

— activitatea musculară se pare că inhibă sinteza acizilor graşi, activează lipoliza şi lichidează acizii graşi nesaturaţi mobilizaţi;

— contribuie la corectarea unor modificări statice (torace rigid, musculatură abdominală slabă, posturi statice incorecte, picior plat etc.) şi la tratarea unor complicaţii şi afecţiuni asociate (artroze, spondiloze, bronşite cronice, emfizem pulmonar, constipaţie).

Exerciţiile de gimnastică se efectuează încă de la începutul tratamentului balnear şi vizează înlăturarea poziţiilor vicioase, a mişcărilor inestetice, fortificarea musculaturii abdominale. Primele succese au efecte mobilizatoare.

Gimnastica trebuie efectuată zilnic cîte 40—60′ (de 2 × 30′) în grup. Se fac şi exerciţii individuale atunci cînd nu este posibil în grup. Cînd obezul este singur, lipseşte însă elementul de rivalitate, mijloc de stimulare excepţional.

c) *Balneoterapia* (crenoterapia, proceduri balneare externe, masajul). Izvoarele naturale sînt folosite azi în special pentru tratamentul complicaţiilor obezităţii. Vechile concepţii asupra unei influenţe mai mult sau mai puţin specifice a diferitelor proceduri balneare pentru obezitate nu corespund cunoştinţelor actuale.

1. *Crenoterapia* nu intervine direct în combaterea obezităţii. Totuşi apele sulfatate au un rol: combaterea constipaţiei atît de frecventă la obezi. De asemenea sînt indicate în colecistopatii, diskinezii şi stări disfuncţionale.

De asemenea apele slab mineralizate îşi au justificarea în cazul complicaţiilor urologice ce însoţesc obezitatea.

Crenoterapia se efectuează culcat accentuîndu-se astfel efectul diuretic.

Faptul că printr-o procedură termică intensivă (de exemplu baia de aburi, de aer fierbinte, urmată de o împachetare de sudație, o baie sau împachetare de nămol, efectuarea procedurilor Sauna ș.a.) se poate realiza o scădere în greutate de 0,5—2 kg, nu înseamnă cîtuși de puțin reducerea gradului de obezitate, adică a țesutului adipos propriu-zis, ci numai o deshidratare, o pierdere de lichide și săruri, care sînt înlocuite curînd prin aport de apă și alimente.

De aceea nu trebuie să ne așteptăm la o influențare esențială a reducerii în greutate sau a unui catabolism crescut al grăsimilor din organism prin măsuri drastice de hidroterapie, împachetări sau Sauna.

Procedurile de sudație se bucură dealtfel și azi în multe țări de o apreciere evidentă, deși principiile pe care se bazează nu au o bază solidă științifică.

Unii „terapeuți" merg pînă acolo încît recomandă să se poarte o lenjerie din material neporos cu scopul ca printr-o transpirație continuă și crescută să se scadă în greutate. În reclame se spune că această sudație limitată și permanentă determină pierderea grăsimilor. Afirmația este inexactă; se pierd lichidele care se înlocuiesc bineînțeles în permanență: cu cît transpiri mai mult cu atît bei mai multe lichide.

Hidroterapia este indicată în obezitate, pe lîngă ceilalți factori terapeutici, datorită în special efectului său tonifiant asupra organismului în general. Se ameliorează astfel statusul general al obezului în vederea participării sale ulterioare active la kineziterapie. Este o greșeală însă ca prin hidroterapie să se ajungă la extenuarea, la obosirea generală a organismului, la reducerea activității.

În afecțiunile complicate sau asociate cu obezitate (artroze, hipertensiune, varice) se acordă importanță băilor carbogazoase, sulfuroase, iod etc.

3. *Masajul* ocupă în tratamentul obezității cam același loc pe care-l ocupă hidroterapia deși este foarte solicitat în stațiunile balneare. Obezii preferă masajul în speranța că pot slăbi fără să depună vreun efort fizic. Or, acest lucru nu este posibil: „Masajul slăbește numai pe maseur". Nici speranța că prin masarea unor anumite părți ale corpului va dispare grăsimea localizată acolo nu este reală. Masajul nu are alt rol decît să amelioreze circulația cutanată și subcutanată, fapt deosebit de important dacă după masaj urmează exerciții fizice. Această preîncălzire a organismului ajută tegumentele să se adapteze mai bine la gimnastică.

Masajul are un rol pozitiv în afecțiunile reumatice și constipația atonă.

4. *Climatoterapia.* Climatul răcoros și o înălțime mai mare deasupra nivelului mării acționează favorabil în cura de slăbire.

5. *Indicațiile stațiunilor balneare.* Pentru obezitatea simplă, în scopul reducerii greutății, se recomandă stațiunile: Călimănești, Căciulata, Olănești, Slănic Moldova, Sîngeorz.

În cazul tratamentului obezității complicate, stațiunile indicate sînt în raport direct de complicații:

A. Obezitate complicată cu afecțiuni digestive:

— gastrita cronică hipoacidă: Sîngeorz, Slănic Moldova, Olănești, Borsec;

— afecțiuni hepato-biliare: Sîngeorz, Slănic Moldova, Călimănești, Olănești;

— ulcer: Sîngeorz, Slănic Moldova, Ciunget, Bodoc, Tinca;

— colon iritabil, colita muco-membranoasă: Sîngeorz, Slănic Moldova, Borsec, Călimăneşti, Olăneşti, Malnaş, Tuşnad, Săcele;

— constipaţie cronică: ape sulfatate sodice, magneziene, ape clorurate (Hygeea-Herculane, Bazna), ape sulfuroase clorurate mixte: Călimănești, Olăneşti.

B. Afecţiuni ale aparatului locomotor (poliartroze, reumatism cronic, spondiloze etc.): apele oligominerale (Felix, Geoagiu), sărate concentrate (Sovata, Ocna Sibiului, Techirghiol), sulfuroase sărate (Călimăneşti, Govora), sulfuroase termale (Herculane).

C. Complicaţii cardio-vasculare:

— Dislipidemii: Herculane, Govora, Buziaş, Călimănești, Sinaia.

— Angionevroze: Vîlcele, Ozunca, Sugos, Jigodin, Herculane, Tuşnad, Buziaş, Călimăneşti.

— Hipertensiune arterială: Tuşnad, Călimăneşti, Sinaia, Slănic-Moldova, Borsec, Buziaş, Covasna, Vatra Dornei.

— Varice: Sovata, Miercurea Ciuc, Şugatag, Tuşnad, Buziaş, Vatra Dornei, Covasna.

8.4. DISLIPIDEMIILE

Dislipidemiile sînt stări patologice în care se evidenţiază alterări ale conţinutului şi/sau calităţii lipidelor plasmatice, ca şi perturbări ale transportului plasmatic al lipidelor sub forma lipoproteinelor. Există astfel pe de o parte stări hiperlipidemiante — hiperlipoproteinemiante impresionante ca frecvenţă, şi pe de altă parte, stările hipolipidemiante — hipolipoproteinemiante, mult mai rare. Potrivit clasificării OMS-Fredrickson, se disting următoarele forme de hiperlipoproteinemii (HLP).

— Tipul I se caracterizează prin prezenţa chilomicronilor, VLDL fiind în concentraţie normală sau discret crescută.

— Tipul IIa — se caracterizează prin creşterea LDL, VLDL fiind în concentraţie normală.

— Tipul II b — se caracterizează prin creşterea concentraţiei serice atît a LDL cît şi a VLDL.

— Tipul III — se caracterizează prin prezenţa unei VLDL anormale, cu conţinut crescut de colesterol şi migrare electroforetică anormală, de unde denumirea „beta-VLDL".

— Tipul IV — se caracterizează prin creşterea VLDL, LDL fiind în concentraţie normală iar chilomicronii absenţi.

— Tipul V — se defineşte prin creşterea VLDL în prezenţa chilomicronilor.

Baze etiologice şi patogenice: Sistematizarea gnoseologică a HLP trebuie completată cu precizările de ordin etiologic. Astfel fiecare din cele 6 tipuri de HLP se împart în două categorii:

— forme secundare unor boli cunoscute (hipotiroidism, diabet zaharat insulinodependent necontrolat, sindrom nefrotic, obstrucţii biliare, pancreatite, disglobulinemii, boli autoimune;

— forme primare condiţionate fie genetic (HLP familiale), fie de factori cîştigaţi, dintre care cei mai probabili sînt:

a) alimentaţia (hiperlipidică, hiperzaharată, abuzul de alcool);

b) medicamente (estrogenii din anticoncepţionale, steroizi).

Etiopatogeneza HL-HLP este încă incomplet precizată. Plurietiologia bolii este în esenţă reprezentată de doi factori majori:

— factorul genetic, de regulă, poligenic, cu variate posibilităţi de transmisie;

— factorii ecologici şi anumite circumstanţe patologice hiperlipidemiante-hiperlipoproteinemiante (boli primare, terapii hiperlipidemiante etc.). Principalii factori ecologici, incriminaţi în HL — HLP sînt stressul şi patoalimentaţia calitativă şi cantitativă. Căile prin care aceşti factori etiologici acţionează sînt: sistemul nervos, sistemul hormonal şi alimentaţia. Prin aceste căi diferite se induc tulburări majore ale metabolismului lipidic (hiperlipogeneză, hiperlipoproteinogeneză, insuficienţa activităţii lipoprotein-lipazei (LPL), catabolism lipoproteic alterat calitativ şi cantitativ.

Consecinţele vasculare, circulatorii, tisulare ale HL-HLP sînt deosebit de grave, deoarece în final, aceste anomalii metabolice conduc la alterarea proceselor de coagulare-fibrinoliză, aterogeneză şi tulburări circulatorii ocluzive de tip ischemie acută sau cronică, cu compromiterea funcţionalităţii organelor respective.

Diagnosticul HL-HLP rezultă din confruntarea a trei factori:

— date şi circumstanţe clinice;

— date paraclinice furnizate de un laborator standardizat;

— medic avertizat.

Prelucrarea şi integrarea concluziilor obţinute vor duce la stabilirea diagnosticului de HL-HLP care va cuprinde:

— definirea bolii: HLP;

— caracterul tipologic: I—V;

— particularităţile etiologice: primară, secundară (cu precizările respective).

Dislipemiile se întîlnesc după Lehman şi Lines la 20,9% din populaţia sănătoasă a SUA (iar după Wood la 17,8% la bărbaţi şi 11,2% la femei); se întîlnesc la 17% la populaţia din Franţa şi Anglia, iar în România pe baza cercetărilor făcute în perioada 1970—1974 de Mincu şi colab. la 14,29%. Prevalenţa principalelor forme etiologice de HLP este pe lotul cercetat de Mincu următoarea: HLP primare non-familiale 73,34%, HLP primare familiale 22,70%, HLP secundare 3,96%. Patoalimentaţia excedentară şi/sau stresul psihic constituie grupul major al acestor forme etiologice (90,71%) urmat de diabetul zaharat (6,2%), alcoolism (1,88%). În cadrul HLP secundare, studiul nostru relevă trei afecţiuni în cadrul cărora apare HLP şi anume: hipotiroidismul (76,5%), hepatopatii colostatice (25%), sindrom nefrotic (7,5%).

Profilaxie: Interrelaţia între stările de HL-HLP şi ateroscleroză fiind demonstrată pe multiple căi, este necesar şi imperativ a organiza o profilaxie intensivă şi extensivă a HL-HLP. Aceasta se poate realiza în cadrul unui program amplu profilactic la care este necesară coroborarea factorilor medicali, economici, politici şi organizatorici. Strategia profilactică a stărilor HL-HLP cuprinde:

— profilaxia primară, care are ca obiectiv depistarea, ameliorarea sau suprimarea factorilor de risc hiperlipidemianţi-hiperlipoproteinemianţi;

— profilaxia secundară, ce vizează depistarea precoce şi activă a stărilor HL-HLP şi tratarea lor;

— profilaxia terţiară, care se adresează complicaţiilor HL-HLP. De fapt, profilaxia terţiară a stărilor HL-HLP se referă la profilaxia secundară a aterosclerozei, tot aşa cum profilaxia secundară a stărilor HL-HLP se referă la profilaxia primară a aceleiaşi boli.

Profilaxia stărilor HL-HLP constituie şi o profilaxie a aterosclerozei deoarece dintre toţi factorii de risc vasculari, acestora le revine importanţa majoră.

Dar şi terapia hipolipidemiantă face parte integrantă din profilaxia aterosclerozei. Scopul acestei terapii este scăderea lipidelor şi lipoproteinelor sanguine pînă la concentraţii normale pentru decada de vîrstă respectivă sau cît mai aproape de valorile normale şi menţinerea la aceste niveluri în condiţii de activitate cotidiană practic nemodificate.

Metodele tratamentului HL-HLP sînt:

1. Regimul alimentar
2. Cultura fizică medicală şi regimul crescut al activităţii fizice.
3. Medicaţia hipolipidemiantă.
4. Tratamentul chirurgical.

Adoptarea celei mai adecvate metodologii depinde de: — diagnosticul complet al anomaliei lipidice şi lipoproteinice (tipul HLP, date etiologice, complicaţii cardio-vasculare); — încercări anterioare de tratament şi eficienţa lor;

— posibilităţile concrete ale bolnavului de realizare a tratamentului.

8.4.1. HIPERLIPOPROTEINEMII PRIMARE

8.4.1.1. HIPERLIPOPROTEINEMIA FAMILIALĂ TIP I

(Sinonime: hiperchilomicronemia familială, lipoidaza hepato-splenică tip Bürger-Grütz, hiperlipemia esenţială etc.) este foarte rar întîlnită.

Baze clinice. Această tulburare apare de obicei în copilărie şi se manifestă clinic sub forma xantomatozei eruptive şi a crizelor dureroase abdominale legate mai ales de ingestia de grăsimi şi anume de laptele gras din alimentaţia copilului bolnav.

Palparea abdomenului poate evidenţia hepatosplenomegalia iar ex. oftalmologic — retinită lipemică.

Xantoamele eruptive au distribuţia fesieră, genunchi, faţa dorsală a antebraţului, mucoase. Apariţia xantoamelor eruptive este determinată de creşterea bruscă a trigliceridelor serice peste 2000 mg%.

Tabloul biochimic al HLP familială tip I este:

— „testul chilomicronilor" intens pozitiv;

— clarificarea serului (dispariţia chilomicronemiei) după un interval de dietă „zero lipidică";

— colesterolul seric este normal, alături de valori foarte crescute ale TG serice;

— raportul C/TG se menţine subunitar ($<0{,}2$) caracteristice acestei boli fiind valorile C/TG sub 0,1;

— AGL sînt în concentraţie redusă;

— Alături de hiperchilomicronemie masivă, întîlnim scăderea LDL şi HDL şi creşterea moderată a VLDL.

— Activitatea LPL este scăzută.

Tratament — Mijlocul terapeutic cel mai important este regimul alimentar restrictiv în lipide saturate. Dieta va fi normo- sau hipocalorică (în obezitate), normoprotidică, normoglucidică sau hipoglucidică în cazul regimului hipocaloric, hipolipidică. Se vor da 5—6 mese pe zi. Alimentele permise sînt următoarele:

— lapte şi derivate: degresate, brînză de vaci slabă;

— carnea şi peştele: se interzic: cărnurile şi peştele gras de orice fel, mezelurile, viscerele, afumăturile, conservele;

— ouă: este permis albuşul preparat sub diverse forme şi 1—2 gălbenuşuri pe săptămînă, în preparate, înlocuind carnea în cantitate echivalentă din punctul de vedere al conţinutului în grăsimi;

— pîinea şi făinoasele: este permisă pîinea intermediară sau integrală (200—250 g/zi) veche de o zi, grişul, orezul, fulgii de ovăz; se interzic: porumbul, meiul, pastele făinoase preparate cu ouă;

— legume: sînt permise toate cu excepţia leguminoaselor uscate (linte, fasole uscată, mazăre), a verzei de Bruxelles, ţelinei, ridichilor, ciupercilor, guliilor. Legumele permise se prepară ca salate, piureuri, soteuri;

— fructe: sînt permise toate cu excepţia smochinelor, curmalelor, migdalelor, nucilor, alunelor, arahidelor; fructele se consumă sub formă de sucuri proaspete, salate, coapte, piureuri, compoturi;

— dulciuri: sînt interzise toate preparatele cu ouă, cremele, îngheţatele, foitajele, prăjiturile cu nuci, migdale, alune, ciocolată, dulciuri concentrate, prăjiturile preparate cu grăsimi;

— grăsimi: sînt permise maximum 1—2 linguriţe/zi de uleiuri vegetale. Sînt interzise toate grăsimile animale ca şi cele modificate termic;

— băuturi: sînt interzise: băuturile alcoolice sub orice formă, ceaiul de mentă. Se permit apele minerale, ceaiurile, sucurile de fructe şi legume;

— condimente: sînt permise cele aromate.

Se interzic de asemenea: supele cu rîntaşuri, supele de carne sau peşte gras, supele sau ciorbele cu adaosuri prăjite, conservele de supe, ca şi sosurile preparate cu rîntaş, grăsimea de orice fel, maionezele etc.

Pentru echilibrarea necesarului caloric se pot adăuga în regim 20—40 g trigliceride cu lanţ mediu. Aceste trigliceride conţin acizi graşi cu 6 pînă la 12 atomi de carbon. Unele au fost obţinute din uleiul de nucă de cocos prin hidroliză la aburi şi distilare.

Utilizate în tratamentul HLP tip I, pe lîngă faptul că asigură dietei un gust plăcut şi acceptabilitate din partea bolnavului, se pare că scad şi trigliceridele serice prin împiedicarea formării chilomicronilor în intestin.

Medicamente eficiente în HLP familială tip I nu există. Heparina şi preparatele heparinice nu au dat rezultatele scontate. În unele forme secundare, mai ales de cauză imunologică, este eficient tratamentul cu cortizon, care împiedică formarea anticorpilor antiheparinici, creşte activitatea LPL, reducîndu-se astfel chilomicronemia şi VLDL.

8.4.1.2. HIPERLIPOPROTEINEMIA FAMILIALĂ TIP II

(Sinonime: hipercolesterolemia familială esenţială, xantomatoza hipercolesterolemică esenţială familială, xantomatoza tuberosum etc.).

În fenotipul homozigot, hiper- LDL este prezentă de la naştere, în fenotipul heterozigot debutul clinic se conturează mai tîrziu, nedepăşind însă prima copilărie.

Baze clinice. Tabloul clinic este dominat de manifestările dermatologice, arcul cornean, patologia cardiovasculară precoce, mai rar poliartrită.

Xantomatoza poate fi tendinoasă (tendonul Ahile, extensorii mîinii), tuberoasă (la coate), palpebrală (xantelasme) fiind foarte severă şi frecventă la homozigoţi. Arcul cornean (gerondoxonul) apare la homozigoţi încă din copilărie, iar la heterozigoţi după vîrsta de 20 ani.

Patologia cardio-vasculară este precoce, severă şi variată ca manifestări. Formele clinice majore mai frecvent întîlnite sînt: cardiopatia ischemică (infarct miocardic, angina pectorală), sindrom de ischemie periferică, mezenterică, hipertensiune arterială.

La homozigoţi, patologia cardiovasculară apare precoce, determinînd decesul acestor bolnavi pînă la 20 ani, aceasta justificînd imperativul precocităţii diagnosticului.

Patologia articulară mult mai puţin frecventă, se caracterizează prin puseuri tranzitorii de artrită afectînd articulaţiile genunchiului, mîinilor, creînd deseori confuzia cu reumatismul poliarticular acut. Se poate însoţi de febră, creşterea VSH, leucocitoză.

Tabloul biochimic al HLP familială tip II este următorul:

Subtipul IIa:

— Plasma de aspect clar, fără inelul de chilomicroni de la suprafaţă;

— colesterolul seric crescut cu trigliceride serice normale, raportul colesterol/trigliceride >1,5;

— ultracentrifugarea stabileşte diagnosticul, evidenţiind creşterea LDL, în prezenţa unor valori normale de HDL, VLDL şi chilomicroni.

Subtipul IIb:

— plasma de aspect clar sau uşor turbid;

— colesterolul seric crescut în prezenţa unor trigliceride serice crescute;

— ultracentrifugarea permite diagnosticul de certitudine, evidenţiind niveluri crescute atît de LDL cît şi de VLDL.

Tratamentul HLP familială tip II este individualizat pentru subtipurile IIa şi IIb.

În tratamentul HLP familială tip IIa (homo- sau heterozigoţi) deosebim următoarele etape:

a) Într-o etapă iniţială cu o durată de 2—3 luni se recomandă:

— instituirea unui regim alimentar corespunzător, hipocaloric, acolo unde este cazul.

— cultura fizica medicală, sau cultura fizică liberă, incluzînd: gimnastică, ciclism, înot, patinaj, mersul pe jos. Efortul trebuie să fie dozat, moderat, dar zilnic.

Dieta va fi normo- sau hipocalorică (în obezitate), normoprotidică, normo- sau hipoglucidică, hipolipidică, hipocolesterolică.

Se vor da 5—6 mese pe zi, alimentele permise sau interzise fiind următoarele:

— lapte şi derivate: permise degresate, brînză de vaci slabă;

— carnea și peștele: se interzic cărnurile grase, viscerele, mezelurile, peștele gras, conservele; preparatele de carne sau pește permise se pregătesc fierte, fripte, fără adaos de grăsime;

— ouă: permis numai albușul în diferite preparate, gălbenușul fiind interzis sub orice formă;

— pîinea și făinoase: se indică pîinea integrală, intermediară, veche de o zi, grișul, orezul, fulgii de ovăz. Se interzic porumbul, meiul, pastele făinoase preparate cu ou;

— legume: sînt permise toate cu excepția leguminoaselor uscate, țelină, guliilor, ridichilor, ciupercilor, verzei de Bruxelles. Se vor pregăti fierte ca: piureuri, soteuri, salate, la care se vor folosi uleiuri bogate în acizi grași polinesaturați, în cantitățile permise;

— fructe: sînt permise toate cu excepția smochinelor, curmalelor, migdalelor, nucilor, alunelor, arahidelor. Se indică consumarea lor proaspete, coapte, piureuri, sau sucuri de fructe;

— dulciuri: se interzic toate preparatele cu ou, înghețatele, cremele cu unt, frișcă, foitajele, prăjiturile preparate cu fructe oleaginoase, ciocolata, dulciurile concentrate;

— grăsimi: se permit: margarina și uleiurile bogate în acizi grași polinesaturați adăugați la salate. Se interzic: untul, untura, seul, slănina; rația lipidică variază în legătură cu toleranța individului, aportul de colesterol prin alimente se va reduce la 50—150 mg/zi;

— băuturi: se interzic băuturile alcoolice sub orice formă, ceaiul de mentă. Sînt permise apele minerale, ceaiurile, sucurile de fructe sau de legume;

— condimente: permise toate aromatele.

Se interzic de asemenea toate supele sau ciorbele de carne sau pește gras, supele conservate, sosurile prăjite sau cu rîntaș, maionezele etc.

De menționat că în formele homozigote, regimul va fi mai sever decît în formele heterozigote.

b) O importanță de netăgăduit o are terapia medicamentoasă, care va fi instituită concomitent cu regimul alimentar și cultura fizică. În ordinea eficienței sînt indicate:

● *Colestiramina* (Qestran, Quemid, Cholestyramine). Doza de administrare: 12 g/24 h, repartizată în 3 prize, ingerate cu apă, după mesele principale. Dacă toleranța este bună, se poate crește doza pînă la 24 g/zi, administrată în 4—5 prize. Durata administrării este de săptămîni, luni, ani.

Colestiramina este o rășină schimbătoare de ioni care reduce concentrația plasmatică de LDL (bogate în colesterol) și scade concentrația sanguină a colesterolului prin creșterea catabolismului LDL.

Efectele adverse: constipație, grețuri, vărsături, balonare. În urma dozelor mari și administrate îndelungat poate apare malabsorbția grăsimilor neutre și a vitaminelor liposolubile. La copii poate apare o acidoză hipercloremică. Unele droguri (fenilbutazona, anticoagulantele cumarinice, digitala, tiroxina) sînt „legate“ în intestin de către colestiramină și eliminate prin fecale, reducîndu-se eficacitatea lor. În tratamentele de lungă durată se indică administrarea unor doze mici de vitamină A în scopul suplinirii tulburărilor de absorbție consecutive colestiraminei.

● *Sitosterolul* reprezintă o emulsie de steroli vegetali a căror formulă este asemănătoare cu a colesterolului. La nivelul intestinului inhibă sinteza colesterolului, avînd un efect hipocolesterolemiant net, accentuînd probabil şi catabolismul LDL. Doza de administrare: 10—15 g/24 h, ingerată cu lapte, sucuri de fructe, ceaiuri.

Efecte adverse: diaree, greţuri, vărsături.

● *Dextrotiroxina* (Choloxin, Detirona, Dynothel), izomer dextrogir al tiroxinei, este în general lipsită de efectele metabolice generale ale tiroxinei. Acţiunea sa hipolipidemiantă constă în reducerea nivelului plasmatic al LDL, fiind deci implicit, hipocolesterolemiantă.

Se administrează pe cale orală, doza iniţială fiind de 1—2 mg/24 h. După 3—4 săptămîni se poate creşte treptat cu 1 mg/lună pînă la 4—8 mg/24 h, variind cu toleranţa individuală.

Efectele adverse: scăderea toleranţei la glucoză, neutropenie, alterarea unor teste de funcţionalitate hepatică, fenomene de hipertiroidism, efecte cardiotoxice deosebit de grave mai ales la bolnavii care anterior prezentau o simptomatologie de cardiopatie ischemică. Administrarea este contraindicată la orice bolnav la care există simptome clinice sau modificări EKG sugerînd o cardiopatie ischemică. Hipertiroidismul şi sarcina contraindică administrarea drogului.

În diabetul zaharat, administrarea D-tiroxinei se va suprima dacă parametrii de investigare a metabolismului glucidic o impun. Administrarea D-tiroxinei asociată cu preparatele cumarinice se va face cu prudenţă, datorită potenţării acţiunii acestora.

● *Acidul nicotinic.* Uneori se poate asocia administrarea colestiraminei cu acidul nicotinic.

Efectul major al acidului nicotinic la om, administrat cronic, este reducerea nivelului plasmatic al AGL, TG, colesterolului, VLDL, LDL şi beta VLDL. Acţiunea imediată a acidului nicotinic se manifestă la nivelul ţesutului adipos, unde produce inhibiţia lipolizei trigliceridelor, cu consecinţa, scăderea AGL.

Concomitent cu afectarea lipolizei, drogul creşte activitatea LPL şi amplifică captarea de către ţesutul adipos a acizilor graşi rezultaţi din hidroliza trigliceridelor, chilomicronilor sau a VLDL.

Prin acţiunile sale polisecvenţiale, vizînd metabolismul lipidic şi lipoproteinic, acidul nicotinic este indicat în HLP, tip IIa, IIb, III şi IV.

Calea de administrare este cel mai adesea orală, găsindu-se în tablete de 100, 300, 1000 mg. Doza variază astfel:

— iniţial 3 × 100 mg/24 h după mese. Creşterea dozei se face progresiv cu 300 mg/24 h la fiecare 4—7 zile interval. Doza de întreţinere este 3 × 1 — 2 g/24 h.

Efecte adverse: scăderea toleranţei la glucide, hiperuricemie şi chiar crize de gută; afectarea unor teste care explorează funcţionalitatea hepatică (sindrom umoral de citoliză hepatică), care revin la normal prin întreruperea tratamentului, potenţarea unor factori de coagulare, efecte gastrointestinale: greaţă, vărsături, diaree, senzaţii de căldură, prurit şi flash tegumentar.

Aceste efecte impun precauţii în utilizarea acidului nicotinic în următoarele afecţiuni: diabet zaharat, gută, hepatopatii, ulcer gastrointestinal.

În cazul formelor homozigote, atît regimul alimentar cît şi tratamentul medicamentos vor fi mai severe decît în cazul formelor heterozigote.

Rezistența în fața acestor măsuri, după 3—4 luni de tratament, indică tratamentul chirurgical, de care beneficiază în special obezii cu HLP tip II a care prezintă următoarele particularități:

— sînt rezistenți la tratamentul dietetic, cultura fizică și tratamentul medicamentos timp îndelungat;

— se exclude cu certitudine cauza secundară a HLP;

— nu prezintă fenomene de insuficiență cardiacă. În prezent dispunem de două metode chirurgicale, care vizează întreruperea cercurilor vicioase metabolice din patogeneza HLP;

— by-passul ileal;

— shuntul portocav.

By-passul ileal suprimă suprafața de absorbție a colesterolului, bilanțul fiind scăderea colesterolului seric și a LDL. Efecte secundare: sindrom diareic, scăderea ponderală, deficit de vit. B_{12}, încărcare hepatică cu trigliceride.

În HLP tip II b se procedează în felul următor:

Într-o primă etapă (3—4 luni) se instituie regimul dietetic adecvat, alături de cultura fizică, scăderea ponderală fiind obligatorie în cazul obezilor.

— Ineficiența acestor metode indică începerea tratamentului medicamentos. Se pare că asocierea colestiraminei cu clofibratul sau cu acidul nicotinic este de cea mai mare eficiență.

● *Clofibratul* (Clofibrat, Atromid, Misclerol, Regelan), este esterul etil al acidului para-clorofenoxiizobutiric (etil-CPIB).

Clofibratul scade nivelul seric al beta-VLDL, VLDL, LDL, avînd deci efect hipotrigliceridemiant și hipocolesterolemiant. Clofibratul mai are și următoarele efecte:

— scade fibrinogenemia și adezivitatea plachetară, concomitent cu creșterea activității fibrinolitice;

— scade uricemia;

— scade glicemia și insulinemia atît la normo- cît și la hiperlipoproteinemici (tip II, III, IV);

— crește cetogeneza, concomitent cu reducerea glicogenului hepatic și creșterea căii GNC (gluconeogeneză);

— ameliorează circulația periferică.

Datorită efectelor sale, clorfibratul este indicat în: tratamentul HLP tip III, IV, IIb și uneori în prevenirea și tratamentul retinopatiei și neuropatiei diabetice.

Tratamentul se începe cu doze mici: 4 capsule/24 h, după mese, care se cresc treptat, astfel că în decurs de 30 zile să se ajungă la doza de 1,5—2 g/24 h. Această doză se menține 3—4 luni. După o pauză de 2—3 săptămîni, tratamentul se reia. În general, preparatul este bine tolerat și poate fi prescris pe termen lung. Uneori pot apare următoarele efecte adverse: greață, inapetență, creștere moderată a TGO și a creatinfosfokinazei serice, creșteri moderate în greutate. Rareori apar: leucopenie, alopecie, rash tegumentar. Deoarece potențează efectele cumarinelor, poate crește efectul anticoagulant al acestora. Este contraindicat în sarcină, insuficiență hepatică și renală.

În tratamentul formelor primare de HLP tip IIb este obligatorie înlăturarea cauzelor cunoscute (alcool, stress, sedentarism, obezitate, patoalimentaţie excedentară).

În cazul formelor secundare se va trata boala de bază.

Menţionăm că acest tip de HLP răspunde greu la tratamentul dietetic şi de multe ori, tratamentul medicamentos se va administra timp îndelungat.

8.4.1.3. HIPERLIPOPROTEINEMIA FAMILIALĂ TIP III

(Sinonime: boala „broad beta", xantoma tuberosum, xantomatoza hipercolesterolemică familială cu hipertrigliceridemie, boala palmelor galbene"), este o boală cu frecvenţă mai rară şi se caracterizează prin prezenţa în plasmă a unor VLDL anormale, numite beta-VLDL. Hiperlipidemia de însoţire este reprezentată de hipercolesterolemie şi hipertrigliceridemie.

Baze clinice. Tabloul clinic este dominat de xantomatoză şi de afectări cardiovasculare. Mai rar se întîlnesc hepatosplenomegalie, arcul cornean, durerile abdominale.

Xantomatoza este distribuită preferenţial palmo-digital, de culoare galbenă (boala „palmelor galbene"), dar se întîlnesc şi xantoame tuboeruptive, tendinoase, tuberoase, subperiostale.

Afectările cardiovasculare frecvent întîlnite, sînt reprezentate de angină pectorală, infarct miocardic, claudicaţie intermitentă, hipertensiune arterială.

Tabloul biochimic se caracterizează prin:

— caracterul turbid al plasmei cu un inel subţire de chilomicroni (la valori crescute ale TG: 300—500 mg%);

— electroforeza pe hîrtie, agaroză, sau acetat de celuloză prezintă o lipoproteină anormală cu mobilitate de tip beta şi alfa$_2$, rezultînd o bandă largă cuprinsă între beta şi prebeta.

Lipoproteina beta-migrantă nu apare pe electroforeza pe gel de poliacrilamid, aceasta fiind apreciată ca un test de diagnostic cu exactitate de aprox. 95%.

— Ultracentrifugarea analitică evidenţiază niveluri crescute ale VLDL şi ale LDL cu densitate mai joasă (12—20 Sf).

— Hipercolesterolemia şi hipertrigliceridemia sînt constante, raportul lor variază între 0,3 şi 2.

— Fosfolipidele totale sînt crescute.

Se mai notează: hiperuricemie cu o frecvenţă de 16%, diabet zaharat manifest în 6,4% cazuri şi scăderea toleranţei la glucoză în 46% din cazuri.

Studiile de genetică precizează că HLP familială tip III este o boală înnăscută, cu un mod de transmisie încă neelucidat; poate fi autosomal recesiv sau autosomal dominant cu o penetranţă incompletă.

Tratamentul vizează într-o primă etapă de 3—4 luni aplicarea unui regim dietetic adecvat, cultura fizică, reducerea ponderală în cazul obezilor.

Dieta va fi normo- sau hipocalorică (în obezitatea asociată), normoprotidică, hipolipidică, normo- sau hipoglucidică, hipocolesterolemiantă. Se vor administra 5—6 mese pe zi, alimentele permise sau interzise sînt asemănătoare cu cele din regimul HLP tip II.

Tratamentul medicamentos se referă la administrarea Clofibratului, acesta fiind medicamentul de elecţie în HLP familială tip III. Formele rezistente pot beneficia de asocierea CPIB şi acid nicotinic şi mai rar CPIB şi dextrotirozină.

În formele primare sau secundare, îndepărtarea condiţiilor etiopatogenetice cunoscute sau tratamentul bolii de bază sînt obligatorii.

8.4.1.4. HIPERLIPOPROTEINEMIA FAMILIALĂ TIP IV

(Sinonime: hiperprebetalipoproteinemia familială, hipertrigliceridemia familială endogenă, hiperlipemia carbohidrat indusă).

Boala se caracterizează prin hiperbetalipoproteinemie alături de hipertrigliceridemie.

Baze clinice. Tabloul clinic cuprinde: xantomatoze, tulburări cardio-vasculare, obezitate, hepatosplenomegalie, dureri abdominale, pancreatită, acuze variate în cadrul hipo- sau hiperglicemiei.

Xantomatoza este evidentă în condiţiile creşterii trigliceridelor peste 1500 mg şi dispare în momentul scăderii trigliceridelor.

Patologia cardio-vasculară se întîlneşte cu frecvenţă crescută, manifestîndu-se ca: angină pectorală, infarct de miocard, ischemie miocardică nedureroasă, insuficienţă cardiacă, arteriopatie periferică.

Obezitatea este întîlnită mult mai frecvent ca în alte forme de displipidemie; rolul ei este discutat în scăderea toleranţei la glucide şi în accentuarea tulburărilor metabolismului lipidic.

Celelalte anomalii clinice: hepatosplenomegalia, lipemia retinalis, pancreatita apar mai puţin frecvent.

Tabloul biochimic are următoarele aspecte:

— plasma clară sau turbidă, cu absenţa chilomicronilor;

— electroforetic se evidenţiază o bandă prebeta accentuată şi distinctă;

— ultracentrifugarea indică creşteri ale VLDL, cu LDL şi HDL normale;

— trigliceridele serice sînt mult crescute. Colesterolul poate fi crescut, iar raportul C/TG poate fi variabil;

— AGL „à jeun“ sînt crescuţi;

— fosfolipidele totale sînt crescute, mai ales datorită fosfatidilcolinei.

— Se remarcă o mare variaţie a lipidelor şi lipoproteinelor serice în raport cu alimentaţia. Restricţia carbohidrată ameliorează tabloul biochimic.

— Scăderea toleranţei la hidraţi de carbon este frecvent întîlnită, uneori fiind vorba de un diabet zaharat manifest.

— Hiperuricemia se întîlneşte cu o frecvenţă mai mare ca în alte tipuri de HLP.

Tratament. Regimul dietetic corespunzător, cultura fizică şi scăderea ponderală constituie elementele primei etape terapeutice, cu o durată de 3—4 luni.

Dieta va fi normo- sau hipocalorică (în obezitate) normoprotidică, normolipidică, hipoglucidică. Se vor da 5—6 mese pe zi, alimentele permise sau interzise fiind următoarele:

lapte şi derivate: brînzeturi permise sub diverse forme (vaci, telemea, caş etc.);

carne şi peşte: permise preparate fierte, fripte la grătar, rasol etc.;

ouă: permise proaspete, fierte, preparate dietetic;

pîinea: se va da în cantitate limitată (în funcţie de cantitatea de glucide permisă), intermediară, veche de o zi;

făinoase: interzise (eventual se pot da limitat, în completarea raţiei de glucide);

grăsimi: permise în limite normale, sub formă de unt, smîntînă, uleiuri vegetale; se interzic grăsimile modificate termic;

legume: permise cele cu 5% HC: varza, conopida, sparanghelul, lăptuci, spanac, ardei graşi, vinete, dovlecei, castraveţi, fasole verde, roşii etc.; sînt interzise cele cu conţinut ridicat în HC: morcovi, cartofi, ceapă, praz, sfeclă, ţelină, varză de Bruxelles, leguminoasele uscate, hrean etc. (eventual se pot da limitat în completarea raţiei de glucide);

fructe: permise în cantitate limitată, în funcţie de cantitatea totală de glucide: pepene verde, portocale, grepuri, mandarine, lămîi, afine, mere, cireşe timpurii. Sînt interzise: struguri, prune, banane, curmale, smochine, pere pergamote etc.;

dulciuri: permise cele preparate cu ou, cu fructele permise, preparate cu zaharină; se interzic toate dulciurile concentrate, sub orice formă;

băuturi: se interzic băuturile alcoolice sub orice formă; sînt permise apele minerale, ceaiurile, sucurile de fructe;

condimentele: se interzic: usturoiul, ceapa, hreanul, ţelina; sînt permise cele aromate.

Se recomandă ca alimentele să fie preparate dietetic, fără adaos de făină, ceapă prăjită, rîntaşuri.

Tratamentul medicamentos constă din acid nicotinic, clofibrat sau asocierea lor.

În formele primare, eliminarea factorilor etiologici cunoscuţi este obligatorie. Formele secundare beneficiază în primul rînd de tratamentul bolii de bază.

Este de remarcat efectul benefic al biguanidelor în tratamentul HLP tip IV moderate, mai ales dacă se asociază cu scăderea toleranţei la glucide. Preparatele folosite sînt: Silubin (butil-biguanide), Glucophage şi Meguan (dimetil-biguanide), Fenformin, Dibotin (fenil-etil-biguanide), în dozele cunoscute (v. diabet). De mare eficienţă sînt preparatele retard.

8.4.1.5. HIPERLIPOPROTEINEMIA FAMILIALĂ TIP V

(Sinonime: hipergliceridemia familială endogenă şi exogenă, hiperlipemia familială mixtă, hiperlipemia esenţială sau idiopatică).

Este o boală rară, caracterizată prin creşterea concentraţiei plasmatice a VLDL, concomitent cu prezenţa chilomicronilor în condiţii „à jeun".

Baze clinice. Principalele simptome sînt: dureri abdominale, pancreatită, xantoame eruptive, manifestări cardiovasculare, hepatosplenomegalie, obezitate.

Manifestările cardiovasculare apar precoce şi evoluează sever.

Tabloul biochimic are următoarele caracteristici:

— plasma păstrată la 4°C are un aspect turbid, cu inel cremos; testul chilomicronilor este pozitiv;

— ultracentrifugarea analitică indică hiper-VLDL cu HDL şi LDL normale;

— hipertrigliceridemie și hipercolesterolemie; raportul C/TG mai mare de 0,15 dar mai mic de 0,6;

— acizii grași liberi crescuți „à jeun“;

— scăderea toleranței la glucoză și diabet zaharat manifest;

— hiperuricemia întîlnită în 40% din cazuri;

— activitatea LPL poate fi normală sau scăzută.

Tratamentul HLP familiale tip V include: măsuri dietetice cu o dietă hipoglucidică, hipolipidică, cultura fizică și scăderea ponderală. Ineficiența lor după aprox. 3—4 luni indică introducerea terapiei cu Clofibrat, acid nicotinic sau de preferat asocierea lor, în dozele expuse anterior.

8.4.2. HIPERLIPIDEMII — HIPERLIPOPROTEINEMII SECUNDARE

HL—HLP secundare reprezintă un grup eterogen a cărui frecvență reală este încă puțin cunoscută.

Studiile noastre de epidemiologie găsesc incidența lor în populația generală de 3,96%, afecțiunile cele mai frecvent întîlnite fiind hipotiroidismul (76,55%), hepatopatii colestatice (25%), sindrom nefrotic (7,5%).

În hipotiroidism, sînt mai des întîlnite tipurile HLP, IIa, IIb, III, IV. Hipercolesterolemia și hipertrigliceridemia sînt moderate. Aspectul clinic este dominat de boala de bază pe fondul căreia apar xantelasme, xantoame eruptive, iar afectarea aparatului cardio-vascular este constantă. Mecanismul de producere este complex.

În *sindromul nefrotic*, se întîlnesc mai frecvent HLP tip IIb, IIa, III, IV, hiperplipidemia fiind caracterizată prin hipertrigliceridemie însoțită sau nu de hipercolesterolemie. Între gradul proteinuriei și HLP există un raport direct proporțional, iar ameliorarea bolii de bază se însoțește de ameliorarea HL—HLP.

Bolile hepatobiliare afectează obișnuit metabolismul lipidic și lipoproteinic, fenomen firesc deoarece ficatul îndeplinește funcții deosebite în acest metabolism. În multe afecțiuni hepatice cum ar fi: hepatite virale acute, hepatite cronice, ciroze postnecrotice și portale, metabolismul lipidic și lipoproteinic este constant afectat, deși normal rareori evidențiem HLP.

În *afecțiunile hepatice* care evoluează cu colestază intra- și extrahepatică, întîlnim obișnuit hipercolesterolemie și hiperfosfolipidemie, acestea făcînd parte din tabloul biologic care caracterizează sindromul bilioobstructiv. Alaupovic, Seidel și Furman au izolat în serul acestor bolnavi o lipoproteină anormală, denumită Lp—X, care conține fosfolipide în cantitate mare (65%).

O relație importantă s-a găsit de asemenea între HL—HLP și tulburări ale metabolismului *acidului uric*, semnificația acestei relații fiind legată de faptul că hiperuricemia este considerată ca factor de risc vascular, iar asocierea HLP-hiperuricemie amplifică evident acest risc.

Observații clinice și de laborator evidențiază în gută, hipertrigliceridemie, aceasta fiind la originea scăderii toleranței la glucide. HLP din această boală este de tip IV, iar din bolnavii cu HLP primare tip IV, 60% prezintă hiperuricemie. S-a observat de asemenea frecvența crescută a obezității la gutoși, aceasta interpretîndu-se alături de hipertrigliceridemie, ca element de legătură patogenică între hiperuricemie și scăderea toleranței la glucide.

Un alt grup de HLP secundare, cuprinde HLP întîlnite în cadrul unor afecțiuni mai rar întîlnite: glicogenoze, porfirii, infecții, tumori maligne etc.

8.5. HIPERURICEMIILE

Se poate considera patologică orice uricemie care depășește valoarea de 70 mg/l la bărbat și 60 mg/l la femeie.

Baze fiziopatologice și etio-patogenice. Cantitatea de acid uric existentă în organism depinde pe de o parte de aportul și metabolismul purinelor, iar pe de altă parte de excreția de acid uric.

Aportul de acid uric este în raport cu:

a) ingestia de purine; o cantitate mare de purine ingerată este urmată adesea de hiperuricemie și hiperuricurie;

b) catabolismul nucleoproteinelor celulare;

c) transformarea directă în acid uric a unei părți a purinelor sintetizate de organism, plecînd de la substanțe de care el dispune din abundență, indiferent de alimentație (glicocol, glutamină, acid aspartic, formiat etc.).

Pierderile de acid uric din organism au loc prin:

a) degradarea în intestin, grație bacteriilor intestinale, a unei cantități de acid uric de peste 200 mg/24 ore. O mică cantitate de acid uric este distrusă și la nivelul țesuturilor;

b) eliminarea prin rinichi a unei cantități de acid uric în jur de 450 mg/24 ore (la regim hipopurinic sau apurinic). Acidul uric este eliminat prin urină la omul sănătos în raport și cu valoarea cantitativă a purinelor ingerate. Acidul uric se găsește liber în plasmă și epurarea lui are loc prin filtrarea glomerulară completă urmată de reabsorbție tubulară completă și o secreție tubulară — acid uric definitiv din urină — care are loc în tubul distal.

Se poate vorbi de o hiposecreție tubulară atunci cînd raportul C_{AU}/FG (între clearance-ul acidului uric și filtrarea glomerulară măsurată prin clearance la inulină sau manitol) este diminuat.

Secreția tubulară de acid uric poate fi influențată de creșterea acidului lactic, a acidului betahidroxibutiric, sau de administrarea diureticilor sulfamidate, pirazinamidei, salicilatului de sodiu.

Se știe că acidul uric, atunci cînd ajunge la o limită de concentrație în lichidele organice, precipită. Acidul uric precipitat în țesuturi — tofii gutoși — poate fi la un moment dat redizolvat. Rezultă că tofii gutoși nu sînt morți (mai ales prin suprafața lor). Straturile superficiale ale tofului participă permanent la schimburile cu mediul organic, fapt care sugerează influențarea lor directă printr-o terapeutică corespunzătoare.

Tulburările biologice responsabile de hiperuricemie se împart în primitive și secundare.

1. Hiperuricemiile primitive sînt explicate prin două modalități: uricogeneză exagerată, sau diminuarea uricoexcreției renale. Acestea pot evolua separat sau asociat.

Uricogeneza are loc pe două căi, una supranumită „calea lungă" trecînd prin formare de acizi nucleici și alta scurtă, „purino-sinteza de novo". Prima cale este rezultatul multiplicării anormale a unor elemente celulare și a distrugerii acestora cu eliberarea în cantitate masivă de acizi nucleici, care prin metabolizare conduc la hiperproducție urică. Această cale este crescută în hemopatii, neoplazii etc., dar nu pare să fie în cauză în alte hiperuricemii. A doua cale pare să se găsească la originea majorității hiperuricemiilor primitive. Astfel s-a putut preciza că sinteza acidului uric este reglată de inhibiția retroactivă alosterică a amidotransferazei, prima enzimă a lanțului metabolic, considerată și factor limitant.

Diminuarea excreției renale de acid uric a fost întîlnită în hiperuricemiile primitive, în afara oricărei leziuni renale primitive sau secundare.

Pe plan fiziopatologic se pare că sînt două tipuri de hiperuricemii: hiperproducători, cu excreție crescută de acid uric și normoproducători sau hiperproducători, cu excreție scăzută de acid uric; care este motivul diferențierii de excreție, atunci cînd rinichiul este perfect normal este încă un fapt nelămurit. Diminuarea de excreție a acidului uric nu poate însă să explice în toate cazurile existența hiperuricemiei primitive.

2. Hiperuricemiile secundare se întîlnesc în diverse situații patologice:

— catabolismul exagerat al nucleoproteinelor celulare întîlnit în poliglobulii, anemii hemolitice, sindroame mieloproliferative, mielom, leucoză mieloidă cronică, boala Paget, psoriazis, neoplazii etc., conduce la hiperproducție de acid uric endogen;

— supraalimentația în general, proteică și purinică în special;

— insuficiența renală cronică, boala polikistică renală, pielonefrita cronică etc.;

— hiperuricemia de origine medicamentoasă este întîlnită ca o consecință a administrării de diuretice (salidiuretice, mercuriale, acetazolamida), salicilat de sodiu, aspirină, tiodiazoli etc.;

— cetoacidoze, în diabet, stări de inaniție.

Baze clinice. Guta rămîne și astăzi printre cele mai cunoscute manifestări clinice ale hiperuricemiei. Fenomenele gutoase articulare îmbracă fie un aspect acut episodic, sub forma unor inflamații foarte dureroase, paroxistice, fie forma unor artropatii cronice precedate sau nu de accesul acut.

1. Criza de gută acută se caracterizează clinic prin debutul brusc în plină noapte (rareori spre dimineață sau în cursul zilei), cu durere violentă, insuportabilă, localizată cel mai frecvent articular (în special articulația metatarsofalangiană a degetului mare). Articulația bolnavă este tumefiată, caldă, cu turgescența venelor, foarte dureroasă la cea mai mică mișcare. Durerile se exacerbează noaptea și se ameliorează vizibil în cursul zilei. După o evoluție de circa 5—10 zile criza se ameliorează și dispare, chiar în lipsa unui tratament specific.

2. Forma cronică a gutei — guta tofacee a articulațiilor — se caracterizează prin prezența tofilor gutoși la nivelul articulațiilor bolnave. Datorită concrețiunilor uratice, tofii, depuse în țesutul osteo-articular, articulațiile sînt deformate. Forma cronică poate fi continuarea formei acute.

La examenul radiologic articulația bolnavă poate prezenta diverse modificări: lacune, geode intra- sau epifizare, periferice, osteofitoză marginală.

Ceea ce trebuie remarcat în aspectul clinic al gutei cronice este, spre deosebire de artrita reumatoidă, asimetria articulațiilor bolnave.

3. Manifestările abarticulare ale gutei se întîlnesc sub forma atingerilor tendinoase (6—15% din cazurile de gută), ale aponevrozelor palmare și plantare, localizării musculare (mialgii difuze care cedează la tratamentul cu uricosurice), flebitei, arteriopatiei gutoase etc.

Complicațiile renale ale hiperuricemiilor se pot manifesta sub două aspecte:

— ca un accident evolutiv în cursul gutei;

— complicația renală este primul semn care pune în evidență prezența unei gute rămasă pînă atunci necunoscută.

Complicațiile renale cele mai frecvente ale hiperuricemiilor sînt litiaza urică și nefropatia interstițială.

Litiaza urică se întîlnește la 25% din cazurile cu gută articulară. La 1/3 din cazurile de litiază urică există o hiperuraturie. Litiaza urică poate să apară și fără prezența gutei articulare, uneori chiar cu valori normale ale uricemiei.

Factorul esențial în geneza litiazei urice este prezența pH-ului urinar acid (pH 5—5,5), care cedează greu la alcalinizarea urinei. Mecanismul acestei acidități urinare fixe nu este cunoscut.

Nefropatia interstițială gutoasă se întîlnește la 18—20% dintre gutoșii declarați. Poate să apară și în afara gutei manifestată clinic, în cazuri de hiperuricemii cronice. Nefropatia survine în afara unei litiaze urice. Atingerea renală se manifestă prin proteinurie, întovărășită de leucociturie și uneori hematurie microscopică. Se asociază adesea cu o hipertensiune arterială. Histologic se manifestă ca o nefropatie interstițială cronică, cu scleroză intensă.

Tratamentul hiperuricemiilor se va referi la gută în formă acută sau cronică, cu sau fără complicații, precum și la hiperuricemii în general.

1. Tratamentul accesului gutos.

— *Colchicina* rămîne medicamentul de elecție pentru controlul atacului de gută. Ea inhibă proprietățile chemotactice ale leucocitelor limitînd și reducînd reacția inflamatorie la cristalii de urați.

Pe cale orală se administrează comprimate de 1 mg în doze regresive, pornind de la 4 mg în prima zi, 3 mg în a 2-a zi, 2 mg în a 3-a zi etc.

Unii autori recomandă 0,5 mg —0,65 mg colchicină administrate din oră în oră, pînă cînd durerea cedează, sau apar tulburări gastro-intestinale (diaree). Nu se va trece însă de 6—8 mg/zi. Diareea poate fi stăpînită cu Tinctura Opii.

Dozele nu vor fi scăzute prea rapid la minimum, ci în raport cu evoluția accesului. În general fluxiunea articulară scade în 4—6—8 zile. Tratamentul se menține cel puțin 2 săptămîni, la doze de 1—2 mg în 24 ore.

— *Fenilbutazona* și derivatul său *Oxifenbutazona* par să ducă la rezultate superioare colchicinei. Se administrează în doze de 500 mg — 1 g pe zi, timp de 5—6 zile pe cale orală sau i.m. Este lipsită de toxicitatea gastro-intestinală a colchicinei. Poate conduce însă, în unele cazuri, la hemoragii gastro-intestinale, edeme etc.

— *Indometacina*, în doze de 50 mg administrată de 2—4 ori pe zi, este mai bine suportată.

Acțiunea fenilbutazonei și indometacinei nu este specifică pentru gută, ci se datorește în general suprimării răspunsului inflamator.

— Terapia cu *ACTH* sau *corticoizi* poate fi ocazional eficientă în obținerea unor rezultate, în atacurile severe repetate, rezistente la alte forme de tratament. Dozele sînt de 40—50 u ACTH, la 12 ore, i.m., sau de Prednison, 20—40 mg/24 ore per oral. Întreruperea terapiei cu cortizon poate fi asociată cu reluarea atacurilor, de unde necesitatea administrării profilactice a colchicinei pe o perioadă de cîteva săptămîni după încetarea corticoterapiei. Terapia prelungită cu corticoizi în gută este contraindicată.

Deși unii autori consideră că agenții uricozurici (*Probenecidul* și *Sulfinpirazona*) ca și inhibitorii xantinoxidazei (*Allopurinolul*) ar fi eficienți în atacul de gută, se preconizează totuși că introducerea acestor medicamente, care au rolul de a reduce concentrația serică a acidului uric, să fie amînată pînă ce au trecut manifestările acute de gută.

În această perioadă se indică repaus la pat, cu reducerea pe cît posibil a mișcării articulației bolnave, regim lacto-fructo-vegetarian hipocaloric și bogat în lichide (2—3 l/zi).

2. *Tratamentul hiperuricemiilor și al gutei între crize* implică, în afară de tratamentul cauzal al bolilor hiperuricemiante, indicații dietetice și medicamentoase.

A. Regimul alimentar are un rol important în hiperuricemii. Obiectivele urmărite de dietoterapie sînt:

— Restricția alimentelor bogate în purine sau susceptibile de a se transforma în acid uric. Se va reduce aportul de proteine și nucleoproteine.

Regimul bolnavului va fi astfel alcătuit încît să nu depășească 200 mg de purine zilnic (v. regimul în hiperuricemii).

— Regimul va fi hipolipidic; lipidele diminuă eliminarea de acid uric.

— Restricția calorică globală este indicată mai ales în cazurile cu obezitate.

— Se vor interzice bolnavului alimentele excitante, alcoolul, substanțele extractive, condimentele, picanteriile etc. Cafeaua și ceaiul, deși metilpurinele pe care le conțin nu se transformă în purine, sînt contraindicate în cantitate mare datorită acțiunii lor excitante pe SNC.

— Bolnavul va ingera o cantitate mare de lichide — peste 2 l în 24 ore pentru a mări *clearance*-ul uratic. Lichidele vor fi alcaline (sucuri de fructe), avînd în vedere că precipitarea uraților se face în mediu acid.

B. Tratamentul medicamentos se baza, pînă în urmă cu cîteva decenii, pe administrarea de colchicină în doze de 1 mg/zi pe perioade indefinite. Progresele ulterioare au schimbat concepțiile terapeutice în raport cu formele clinice de boală. În general sînt reținute următoarele circumstanțe esențiale care necesită o terapeutică diferențiată: hiperuricemiile fără litiază urică; hiperuricemiile cu litiază urică și hiperuricemiile cu insuficiență renală.

Medicația la care recurgem pentru terapeutica diferențiată menționată este: medicația hipouricemiantă și medicația adjuvantă.

I. Medicația hipouricemiantă, cunoscută astăzi este:

— Colchicina
— uricozuricele — cincofenul
    — probenecidul (Benemid)
    — sulfinpirazona (Anturan)
    — zoxazolamina (Zoxina, Defexol)
    — derivații de benzofurane: benziodarona și benzarona (Amplivix, Fragivix).

Aceste substanţe scad uricemia prin acţiunea tubulară fie opunîndu-se reabsorbţiei, fie crescînd secreţia de acid uric.

— Modificatorii metabolici sînt de 3 tipuri:

— Ac. orotic, sau ac. uracil-carboxilic (oroturic) blochează intrarea glicocolului în ciclul scurt care duce la formarea de acid uric.

— Inhibitorii xantin-oxidazei şi deci ai formării de acid uric sînt reprezentaţi prin parametaboliţii oxipurinelor: Allopurinol (Hidroxipirazolopirimidina sau H.P.P. prezentată şi sub numele de Zyloric sau Milurit) şi Tiopurinol (Mercaptopirazolopirimidina); ei scad uricemia fără a modifica uricuria şi cresc în schimb eliminarea urinară de xantină şi hipoxantină (în doze ce variază de la 100 — 400 mg zilnic; doza de 100 mg este suficientă pentru a menţine ac. uric sanguin scăzut).

— Urat-oxidaza (8129 CB), substanţă extrasă din aspergillus-flavus, este o enzimă uricolitică, comportîndu-se ca uricazele care la unele animale conduc la alantoină. Are cel mai puternic efect hipouricemiant cunoscut pînă astăzi. Uricuria scade într-o proporţie mai mică. Creşte în schimb eliminarea de alantoină, produsul de degradare al ac. uric. În ciuda naturii sale proteice, urat-oxidaza nu suscită formarea de antienzime. Dezavantajul său este datorit faptului că se foloseşte numai pe cale parenterală. Dozele folosite sînt în jur de 1000 u/zi (500—1000 u/zi).

II. Medicaţia adjuvantă:

— Anti-inflamatoarele reduc uricemia scăzînd procesul congestiv.

[(Fenilbutazon, 800 mg în prima zi, 600 mg în a 2-a zi, 300 mg în a 3-a zi (după mese). Se va continua 6—8 zile; Indometacin, Brufen (50 mg × 3 pe zi) 6—8 zile]. Cortizonul, deşi stimulează catabolismul proteic, creşte în paralel uricuria.

— Stimulatorii excreţiei renale, crescînd diureza şi diluţia urinei, scad concentraţia uraturică, facilitînd astfel excreţia glomerulară.

— Adjuvantele solubilizării previn precipitările de cristali (aşa cum sînt dietilen-diamina şi sărurile de litiu) şi corectează pH-ul urinar.

Indicaţii terapeutice:

1. Hiperuricemiile fără litiază urică.

Dacă hiperuricemia de plecare este sub 90 mg$^0/_{00}$ se pot administra uricozurice, sau medicaţie care acţionează pe ciclul metabolic al purinelor. Dintre uricozurice putem folosi Probenecidul — în general bine tolerat pe cale orală — în doze de 0,5 — 2 g/24 ore. În unele cazuri probenecidul provoacă dureri epigastrice, greţuri, arsuri; în acest caz se înlocuieşte cu alt uricozuric. Probenecidul se poate asocia cu colchicina în doze ce pot varia între 1—2 mg/24 ore.

În caz că Probenecidul este rău tolerat, se poate administra sulfinpyrazona (Anturan) în doze de 200—400 mg zilnic (2—4 tb. a 100 mg) cu rezultate foarte bune în cele mai multe cazuri. Cînd hiperuricemia depăşeşte 100—120 mg/l se vor folosi ca tratament de atac inhibitori ai xantinoxidazei (Allopurinol, în doze de 100—400 mg/zi) sau uratoxidaza (în doze de 1 000 u/zi). Acţiunea hipouricemiantă a acestora permite reluarea tratamentului cu orice uricozuric în decurs de 6—8 zile de tratament.

Conduita de respectat depinde şi de intensitatea hiperproducţiei urice (hiperproducţia masivă din unele hemopatii). În aceste cazuri se pot folosi şi asocieri terapeutice: uratoxidaza (1 000 u/zi) cu uricozurice (anturan; amplivix în doze de la 200—300 mg zilnic) în cură prelungită cu supravegherea însă a acidului uric sanguin şi urinar.

2. Hiperuricemii cu litiază urică.

Orice hiperuricemie cu litiază renală urică nu va fi tratată decît cu modificatori metabolici.

— Uratoxidaza va fi folosită în doze de 1 000 u/zi timp de 15—20 zile, fiind urmată de un derivat pirazolopirimidinic (Allopurinol) pe cale orală în doză continuă (100—400 mg zilnic).

Dacă uricemia este foarte ridicată, iar uricuria oscilează în limite superioare normalului, se administrează şi dizolvanţi urici (dietilen-diamina) concomitent cu un alcalinizant (bicarbonat de sodiu, lactat de sodiu). Se poate recurge şi la diuretice vegetale (ceaiuri preparate din fructe de ienupăr, coada calului, cozi de cireşe, mătasea porumbului care provoacă o diureză apoasă utilă pentru diluarea urinei). În plus este indicată cura hidrominerală (Olăneşti —izvorul 24), o dată sau de două ori pe an. Cînd uricemia scade la 65—70 mg/l iar uricuria la 100 mg/24 ore se pot da şi uricozurice (benziodaronă-Amplivix) în doze de 400—600 mg per os, zilnic timp de 5—6 zile după care se poate continua cu 50—100 mg pe zi, timp îndelungat.

3. Hiperuricemii cu insuficienţă renală:

Acest grup cuprinde formele cu leziuni parenchimatoase renale autentice.

Tratamentul de elecţie este prin modificatorii enzimatici care scad uricemia reducînd astfel munca de filtrare glomerulară. Se va administra uratoxidază în doze de 1000 u/zi timp de 6—8 zile. Cînd uricemia ajunge la normal se va continua cu Allopurinol în doze continue, prelungite (în doze ce variază de la 100 —300 mg zilnic).

8.6. DENUTRIŢIA

Prin „denutriţie“ sau „slăbire“ înţelegem scăderea globală în greutate a organismului uman sub 10—15% din greutatea ideală (Conform formulei lui Broca greutatea ideală la adulţi este egală cu T — 100). —

După formula lui Lorentz $G = T - 100 - \frac{T - 150}{4}$ (G = greutatea; T = înălţimea în cm). O formulă folosită de Asigurările Metropolitane din S.U.A. în care se ţine seama de sex şi vîrstă este următoarea:

$P = 50 + 0{,}75\ (T-150) + \frac{V-20}{4}$ (P = greutatea; T = înălţimea; V = vîrsta). La sexul feminin rezultatul ultimei fracţiuni se înmulţeşte cu 0,9.

Baze etio-patogenice. Starea de denutriţie poate rezulta:

1. Din lipsa de aport a principiilor alimentare. Este *denutriţia primară.*

2. Prin inaptitudinea temporară sau definitivă în ingestia sau utilizarea principiilor alimentare. Această formă de *denutriţie*, zisă *secundară*, este consecinţa unor afecţiuni care obligă individul să-şi restrîngă alimentaţia sau să piardă o bună parte din principiile alimentare.

După Trémolières reducerea alimentaţiei poate fi consecinţa:

a) anorexiei toxice (cancer, infecţii, alcool, tutun);

b) anorexiei prin cauze dispeptice (gastrectomie, colită, afecțiuni hepatice etc).

c) anorexiei psihice.

Creșterea pierderilor nutritive are loc în cazuri de arsuri, diaree, supurații cronice, albuminurie etc.

Denutriția presupune o scădere ponderală progresivă la un subiect considerat pînă atunci normal, spre deosebire de subiectul slab, care prezintă o insuficiență ponderală cronică, constituțională, instalată de la sfîrșitul creșterii. Acesta din urmă își păstrează vigoarea și forța de muncă iar ancheta alimentară pune în evidență consumul unei rații calorice zilnice normale sau chiar excedentare.

O mențiune deosebită trebuie făcută pentru denutriția medicală (iatrogenă) cea mai puțin cunoscută și cea mai frecventă în timp de pace, provocată printr-un regim prea sumar și nelimitat în timp, sau întreținută și apărată de un chirurg prea întreprinzător sau, în fine, creată de bolnavul însuși care, nepregătit, își restrînge progresiv alimentația pentru a scăpa de dureri.

Baze clinice. 1. Slăbirea este simptomul major al denutriției. Ea este cel mai adesea consecința unei rații alimentare calorico-protidice reduse. Dacă o pierdere în greutate de 10% față de greutatea teoretic normală ne atrage atenția asupra pericolului denutriției, o pierdere în greutate care depășește 15% poate fi etichetată ca denutriție. Pierderea în greutate depinde de importanța și durata deficitului alimentar. O reducere calorico-protidică de aproximativ 50% duce în 4—5 luni la o reducere ponderală de 20—25%, după care urmează o stabilire a greutății, indicînd faptul că subiectul a redus cheltuielile în funcție de ingesta, organismul încercînd o adaptare a funcțiilor sale la un aport alimentar redus.

Un fapt demn de reținut este că prezența edemului carențial poate masca slăbirea.

2. — Astenia este un semn care lipsește foarte rar. Rezistența la efort scade, forța dinamometrică diminuă de asemenea. Astenia se însoțește și de o scădere a rezistenței la frig (frilozitate).

3. — Topirea depozitelor adipoase duce la ptoze viscerale și la hernii de slăbire prin pierderea tonicității musculare. Pielea este uscată, adesea infiltrată, părul este rar, casant și roșietic.

4. — Tulburări digestive: limba este depapilată, mucoasa bucală devine fină și uscată.

5. — Tulburări cardio-vasculare: debitul cardiac este subnormal, ceea ce duce la scăderea tensiunii arteriale. Viteza de circulație este mărită iar pulsul lent.

6. — Tulburări genito-urinare. În afară de ptoza renală deja menționată, denutritul prezintă polakiurie și poliurie. Edemul denutritului apare după o considerabilă pierdere în greutate și este un edem poliuric însoțit de bradicardie și deplasabil cu poziția corpului. Tulburările genitale se manifestă la femei prin amenoree (caracterizată prin apariția precoce, absența bufeurilor, amețelilor și cefaleei), iar la bărbați prin scăderea potenței și hipoplazia organelor genitale externe (se însoțește frecvent și de pierderea caracterelor sexuale secundare).

7. — Modificări osoase manifestate prin tumori osoase difuze mai ales la nivelul coloanei vertebrale și a centurilor. Ele corespund leziunilor difuze de osteoporoză și osteomalacie (așa-numita „osteopatie de foame").

8. — Manifestări neurologice de tip polinevritic localizate mai ales la nivelul extensorilor piciorului (mers în stepaj) şi tulburări trofice, modificarea sensibilităţii şi abolirea reflexelor osteo-tendinoase.

9. — Manifestări de avitaminoză: cel mai frecvent se întîlnesc semnele carenţei de vitamină B_2: glosită cu limbă roşie, depapilată, dezvoltarea anormală a reţelei capilare pericorneene, cheilită angulară. Multe fenomene caracteristice pelagrei (diaree, iritabilitate, astenie, pigmentare, eritem) pot apărea în cursul denutriţiei ca manifestări ale carenţei protidice. Ceea ce surprinde la denutriţi este lipsa marilor sindroame avitaminotice. Prin scăderea activităţii metabolice scade şi nevoia organismului de coenzime vitaminice la denutriţi şi astfel manifestările carenţiale vitaminice apar tardiv.

Consecinţele anatomice ale denutriţiei. Toate ţesuturile participă la scăderea ponderală.

— Reducerea ţesutului adipos se realizează mai ales în zonele de rezervă (ţesut subcutanat, mezenter etc.).

— Ţesutul muscular se atrofiază.

— Scheletul îşi reduce trama proteică şi încărcătura minerală.

— Proteinele diverselor viscere se reduc diferenţiat în cursul denutriţiei.

Schematic proteinele ţesutului limfoid ale timusului suferă reducerile cele mai importante. Urmează acelea ale ficatului, rinichiului, hemoglobina, plasma. Proteinele inimii şi creierului nu suferă nici o reducere. Greutatea viscerelor diminuă progresiv. Glandele endocrine involuează, denutriţia prelungită ducînd la reducerea anatomică şi funcţională a acestora. Insuficienţa glandelor endocrine este total reversibilă.

Toate aceste modificări din denutriţie fac să se reducă capacitatea organismului de a forma anticorpi, de a cicatriza plăgile. Activitatea leucopoietică este de asemenea considerabil redusă în denutriţie.

Tratament. Măsurile igieno-dietetice ocupă primul plan, ele urmărind pozitivarea bilanţului caloric, crescînd ingesta şi limitînd pierderile calorice.

Realimentarea bolnavului se va face de preferinţă *per os*. Ea trebuie să fie progresivă, datorită reglării neuroendocrine anormale în denutriţie şi insuficienţei secretorii digestive.

Se va prescrie un regim substanţial, caloric suficient, echilibrat, bogat în proteine şi lărgit progresiv în etape. Ca regulă generală se preferă preparatele nutritive dar puţin voluminoase, uşor acidulate, reci şi care să nu necesite o masticaţie îndelungată. Se evită la început grăsimile prea săţioase şi dulciurile concentrate. Diversele feluri de mîncare vor fi prezentate pe rînd şi nu simultan pentru a nu descuraja bolnavul inapetent. Proteinele vor fi furnizate din brînză, ouă, peşte, carne, supliment de lapte praf înglobat în pireuri de legume, deserturi, gelatine, supe şi lapte.

Raţia proteică va fi crescută progresiv pînă la 2 g/kg corp iar raţia calorică va fi crescută cînd capacitatea digestivă o permite pînă la 50 cal/kg corp. În formele cu edeme manifeste, restricţia salină grăbeşte mobilizarea lichidului de edem şi evită complicaţiile aparatului cardio-vascular.

Laptele în general nu este bine tolerat. Se recomandă laptele zaharat (500 — 1000 ml cu 25—50 g zahăr) acidifiat, răcit şi puţin aromatizat. El va fi dat între mesele principale avînd avantajul teoretic, în afară de aportul caloric, de a declanşa o reacţie secretorie insulinică care excită apetitul.

Nivelul caloric iniţial al regimului va fi fixat puţin deasupra celui pe care bolnavul îl avea în ultimele zile din timpul subalimentaţiei şi va fi crescut progresiv fără variaţii brutale în compoziţie.

Mesele vor fi fracţionate şi dese (6 mese pe zi), cu volum alimentar redus dar consistent, iar micul dejun va fi transformat într-o masă veritabilă.

Cînd condiţiile digestive s-au restabilit, Demole recomandă la denutriţi un regim normal, cu un supliment de 100 g carne, 2 ouă, 100 — 200 g zahăr şi 50 ml lapte sau iaurt, ceea ce reprezintă un plus de 1000—1500 calorii.

Alimentaţia prin sondă este rezervată denutriţiei grave cu astenie şi anorexie intensă. Prin sonda introdusă în stomac prin una din nări se instilează un amestec nutritiv compus din lapte, praf de lapte, gălbenuş de ou, făină de malţ, zahăr, în astfel de proporţii încît amestecul să nu conţină mai mult de o calorie/ml. Amestecul nutritiv se administrează picătură cu picătură iar raţia calorică a compoziţiei se măreşte progresiv. Se începe cu 500 calorii/zi dintre care 15 g proteine şi se adaugă zilnic sau la 2 zile cîte 250—500 cal. pînă se ajunge la 2500—3000 cal. cu 120—150 g proteine. Iată de exemplu o formulă pe bază de brînză care aduce 400 calorii şi 22 g proteine.

Bulion de legume	250 ml
Făină	20 g
Brînză	50 g
Unt	10 g
1 gălbenuş de ou	

Alimentaţia lichidă este indicată în faza de tranziţie de la alimentaţia prin sondă la alimentaţia solidă. În aceste cazuri se utilizează diverse amestecuri alimentare avînd ca bază extracte de carne, supe de legume pasate îmbogăţite cu lapte, gălbenuş, zahăr, făină de cereale, unt. Prepararea lor trebuie să fie cît mai variată. Pe măsură ce apetitul şi starea bolnavului permit masticaţia se va trece treptat la alimentaţia solidă.

Tratamentul medicamentos se subimparte în 3 grupe:

a) Medicaţia ce vizează modificarea funcţiei centrilor neurohipotalamici:

— Reserpina şi derivaţii ei par să acţioneze patogenic asupra echilibrului ponderal fie direct asupra controlului metabolismului sau indirect prin reducerea travaliului muscular. Se administrează sub formă de Hiposerpil în doză de 0,50 — 0,75 mg, fracţionată în 3—5 prize. Prezintă inconvenientul de a fi mai greu suportată.

b) Medicaţia ce acţionează crescînd aportul prin creşterea apetitului.

— Medicaţia eupeptică şi carminativă clasică, actualmente depăşită.

— Insulinoterapia.

— Izoniazida în doze de 300 mg/zi, au acţiune redusă şi de scurtă durată.

— Cortizonul în doze mici (5—10 mg prednison) care creşte apetitul şi capacitatea digestivă (secreţie clorhidropeptică, absorbţie intestinală). Prezintă pericolul obişnuinţei.

c) Medicaţia anabolizantă.

Se foloseşte numai cînd starea digestivă permite reluarea unei alimentaţii normale şi cînd a dispărut retenţia de apă.

— Vitaminoterapia (vit. C, vitaminele complexului B); vitamina B_{12}, participă la sinteza nucleoproteinelor, la proteopexie şi stimulează apetitul.

— Steroizii anabolizanţi, care favorizează bilanţul azotat şi fosfocalcic fără a avea efect virilizant:

— Androstenolon 2—3 comp. de 25 mg/zi.

— Noretandrolon în doză de 50 mg pe zi.

— Fenilpropionatul de 19-norandrostenolon 25 mg/săptămînă într-o injecţie intramusculară.

— Metylandrosterol (Madiol) comprimate de 0,025 g în doză de 1—4 comprimate pe zi sau fiole de 0,025 g.

— Clortestosteron acetat [(Steranabol), steroid anabolizant cu efecte virilizante minime (1 ml o dată pe săptămînă)].

— Decadurabolinul (Decanofort) se injectează i.m. 50—100 mg o dată la 3—4 săptămîni.

— Naposim (Dianabol) se administrează oral în doze de 5 mg/zi.

8.7. HIPOVITAMINOZELE

Deficitele vitaminice cele mai importante care preocupă şi astăzi pe clinician privesc vitamina PP şi sindromul clinic la care dă naştere, vitaminele B_1, B_2 şi C.

8.7.1. CARENŢA DE VITAMINĂ PP. PELAGRA

Baze etio-patogenice. Este certă astăzi strînsa legătură dintre această boală şi alimentaţia maidică, deşi nu este încă lămurit modul de acţiune. Descoperirea vitaminei PP este departe de a fi rezolvat problema rolului nociv al porumbului. Pelagra nu mai este considerată ca o simplă anicotinoză, ci mai degrabă un mozaic de carenţe (Sebrell). Astfel cheiloza, stomatita angulară şi chiar unele simptome nervoase se vindecă numai prin adăugarea de riboflavină. Chiar leziunile cutanate aşa de net legate de vitamina PP se vindecă mai uşor dacă se adaugă vit. C. Relaţiile dintre pelagră şi unele forme de anemie, precum şi efectele tratamentului cu extrase de ficat, efectele tratamentului cu extrase de mucoasă gastrică, justifică această atitudine.

Un alt fenomen clinic care rămîne de explicat, este caracterul sezonier al eritemului pelagros. Se ştie că pelagra apare în aceeaşi ţară totdeauna în acelaşi sezon: aprilie-iunie în climatul temperat şi noiembrie-martie în climatul subtropical sau tropical (Egipt). S-a crezut că acest fenomen se datoreşte numai radiaţiilor solare, prin faptul că, eritemul pelagros apare numai la regiunile expuse la soare. Dar acest lucru nu concordă cu intensitatea radiaţiilor solare în Egipt. Radiaţiile solare fac într-adevăr să apară eritemul, dar datorită faptului că ele acţionează într-un moment cînd dezechilibrul alimentar pelagros atinge un maxim şi cînd muncile agricole extenuante survin pe un organism neantrenat şi mai puţin rezistent.

Baze clinice. Pelagra, boală cronică de pe a cărei stare permanentă se detaşează episoade acute, este revelatoare a unei carenţe complexe (în particular carenţe în vitamine din grupul B, de aminoacizi şi minerale), care clinic se caracterizează prin triada simptomatică descrisă de Knowles: tulburări cutaneomucoase, digestive şi psihice. În cursul evoluţiei pelagrei există un episod curabil — accesul pelagros — care prezintă în 85% din cazuri o tendinţă spontană spre vindecare. De asemenea este de menţionat faptul că după dispariţia fenomenelor acute se pot instala tulburări funcţionale şi leziuni anatomice care devin rapid definitive, cu evoluţie independentă faţă de factorii etiologici ai bolii. Dispariţia accesului nu înseamnă vindecarea pelagrei.

Tratamentul etiologic al pelagrei constă din regim alimentar, vitaminoterapie specifică și terapeutică asociată.

Regimul alimentar urmărește combaterea factorilor alimentari pelagrogeni și administrarea de factori protectori precum și combaterea carenței polivitaminice. Regimul va fi hipercaloric, cu o cantitate de proteine în jur de 1,5 — 2 g/kg corp dintre care peste 50% proteine de natură animală (carne, lapte, brînză, ouă). Se vor administra 2 g/kg corp grăsimi animale și vegetale în proporție de 1/2 la 1/2, care deși nu au efect antipelagrogen permit diminuarea ingestiei de glucide și prin aceasta aportul maidic.

Pentru a diminua aportul de mălai în zonele pelagrogene, se recomandă înlocuirea mămăligii mai ales în perioada ianuarie-iunie cu cartofi, leguminoase, pîine de grîu, secară și paste făinoase de tipul orezului (arpacaș), accesibil primăvara.

Dintre alimentele vegetale recomandăm pe cele cu efect mare PP ca: varza, spanacul, fasolea verde, roșiile, soia etc.

Unul dintre alimentele accesibile economic, cu un conținut mare de vit. PP (40—106 mg/100 g) este drojdia de bere; se poate administra în cantitate de 60—80 g zilnic, împărțită în 3 porții, fie ca atare, fie amestecată cu lapte cald sau gălbenuș de ou. Ea conține și alte vitamine ca: aneurina, riboflavina, adermina ac. adenilic, ac. pantotenic etc.

Vitaminoterapia specifică este constituită din vit. PP și vit. din grupul B.

Vit. PP, amida ac. nicotinic, este un element indispensabil în constituția unor enzime complexe ca NAD (nicotinamid dinucleotid) și NADP (nicotinamid dinucleotid fosfat), enzime fără care viața nu ar fi posibilă. Astfel se explică tulburările metabolice complexe și diversitatea manifestărilor pelagroase existente în carența de vit. PP. Nu există organ sau sistem metabolic care să nu fie afectat.

Tratamentul cu vit. PP este necesar mai ales în accesele acute, dar și în formele ușoare de pelagră.

În accesele acute se administrează peroral 250—1000 mg vit. PP zilnic, fracționată în 5—10 prize pentru a evita efectele secundare. Se observă dispariția simptomelor acute în 24—48 ore. Stomatita și glosita dispar în 48 ore. Tulburările psihice sînt amendate după cîteva zile. Dermita pelagroasă dispare de asemenea după 2—3 zile. Tratamentul durează 6—8 zile.

În formele maligne de acces pelagros durata tratamentului variază între 7—10 zile, iar vit. PP se administrează la fiecare două ore în cantitate de 100—200 mg, pînă la doza totală de 1—2 g/24 ore.

După dispariția accesului pelagros se continuă administrarea a 250 mg/ vit. PP timp de încă 10—14 zile, după care în mod preventiv se va administra luni de zile cîte 10 — 100 mg vit. PP zilnic mai ales cînd alimentația e deficientă calitativ și cantitativ.

La copil vit. PP se poate da în cantități de 10—15 mg/kg/zi în perioada acută, iar preventiv dozele se pot scădea la jumătate.

Concomitent cu vit. PP, se vor administra încă din perioada acută factori lipotropi de tipul metioninei și colinei (Mecopar), care acționează prin eliberarea a unui grup metil folosit metilării azotului din molecula de vit. PP. Un exces de niacină în absența unei metilări corespunzătoare are drept consecință degenerescența grasă hepatică.

Vitaminele din grupul B, respectiv vit. B_1, B_2, B_6 sînt necesare, avînd în vedere originea pluricarențială a pelagrei. De asemenea extractele hepatice, vit. B_{12}, fierul etc.

În cazul unei pelagre cronice se are în vedere existența unei asocieri patologice cu evoluție de sine stătătoare care nu reacționează la tratamentul specific.

Profilaxia pelagrei se poate face numai cu ajutorul unei alimentații normocalorice și echilibrate, mai ales în ceea ce privește proteinele animale. Vit. PP nu va înlocui niciodată regimul alimentar antipelagros. O cantitate de 800—1000 ml lapte pe zi, sau alte surse similare de proteine animale, sînt suficiente pentru prevenirea accesului acut în cadrul unei pelagre cronice. De asemenea se poate asocia la aceasta în perioada februarie-aprilie cîte 50—100 mg vit. PP zilnic sau 15—30 g drojdie de bere.

8.7.2. CARENȚA DE VITAMINĂ B_1

Baze etio-patogenice. Vitamina B_1 e un factor activ în metabolismul hidrocarbonatelor fiind cofermentul carboxilazei ce intervine la nivelul metabolismului acidului piruvic, și anume concură la transformarea acestuia în acetil CoA și CO_2. Carența de vitamină B_1 explică creșterea ac. piruvic, ac. lactic, scăderea cocarboxilazei din sînge, scăderea consumului de oxigen din țesutul cerebral.

Nevoia de vitamină B_1, la om a fost apreciată la 1,5 —2 mg per 24 ore iar la copil în jur de 0,5 mg/24 ore. Cantitatea zilnică necesară crește în febră, stări toxice, hipertiroidism, diaree, tulburări de filtrare glomerulară (diabet), în sarcină (din cauza vărsăturilor etc.). Rezorbția are loc la nivelul intestinului subțire. Eliminarea se face pe cale renală și în mică cantitate pe cale digestivă.

Manifestările carențiale în vit. B_1, au fost observate mai ales în Extremul Orient, această avitaminoză fiind specifică consumatorilor de orez decorticat și este cunoscută sub numele de maladia Beri-Beri (expresie indiană pentru astenie). Aria de răspîndire geografică este în raport cu aria de răspîndire a consumului masiv și unic de orez (Asia, Africa, Indonezia etc.).

Baze clinice. Debutul maladiei este progresiv, cu manifestări mai ales de ordin psiho-nervos, ca stări depresive, anxietate, uneori iritabilitate sau stări agresive, parestezii ale extremităților sub formă de furnicături, amorțeli sau hiperestezie. Treptat apare o slăbiciune în membrele inferioare care se transformă în paralizii spastice la început flasce, cu interesarea în special a extensorilor (peronierilor).

La acest tablou se adaugă progresiv edeme pretibiale sau gambiere (edemul intracelular), tulburări cardio-vasculare manifestate prin palpitații, dispnee de efort și de decubit, iar obiectiv o matitate cardiacă mărită, tahicardie, edeme generalizate.

În afara acestei forme, numită și forma umedă, există o așa numită formă uscată, a cărei manifestare morbidă esențială o constituie polinevrita cu atrofie secundară a maselor musculare, sau tulburări ale sistemului nervos central (encefalopatia Wernicke). Această formă se poate converti în forma umedă prin supraadăugarea carenței de proteine, ea constituind adesea numai o formă de trecere spre forma umedă.

În țările europene, carența de vit. B_1 joacă un rol mai puțin însemnat și poate surveni în clinică numai în mod secundar datorită altor maladii. Astfel unele tulburări digestive acute sau cronice ca: vărsături incoercibile, regimuri dietetice monotone, fistulă gastro-colică, dispepsii de fermentație, sprue etc. sau administrarea îndelungată de sulfaguanidină, pot conduce la o carență de vit. B_1, care poate apare și în hipertireoze, datorită unui ritm accelerat al metabolismului glucidic, în stările febrile prelungite, la alcoolicii cronici cu tulburări digestive sau subalimentați. Uneori chiar supraalimentația glucidică fără aport corespunzător de vit. B_1, poate duce la un deficit vitaminic.

Se pot descrie cîteva sindroame clinice de hipovitaminoze secundare, subacute:

1. Hipovitaminoza frustă a copiilor, care se manifestă prin subnutriție, paloare și anorexie și care dispare după administrarea de vit. B_1.
2. Crampele de efort ale atleților.
3. Polinevritele gravidice, în care cauzele primare se intrică cu cele secundare, cea mai importantă fiind necesitatea crescută de vit. B_1 prin prezența fătului.
4. Polinevritele alcoolice, sînt în esență tot avitaminotice. Sînt mai frecvente la femei, însoțindu-se adesea de amenoree, căderea perilor axilari și pubieni, semne de insuficiență tiroidiană cu diminuarea metabolismului bazal.
5. Polinevrita diabetică beneficiază de asemenea de tratamentul cu vit. B_1, ceea ce sugerează și participarea unui deficit vitaminic. Același fenomen este semnalat în polinevritele uremicilor, cu vărsături repetate.

Profilaxia carenței de vit. B_1 se realizează printr-un regim alimentar echilibrat, prin combaterea epidemiilor de paludism și boli infecțioase, prin combaterea alcoolismului, a tulburărilor gastro-intestinale și hepatice.

Tratamentul constă din administrarea de vit. B_1 sub diverse forme:

a) În mod indirect prin alimente ca: ficat, creier, inimă (viscere în general), grîu germinat sau complet și drojdie de bere. Este de remarcat că, pentru alimente în general, asimilarea de vit. B_1 nu e proporțională cu conținutul lor în vit. B_1.

Prescripțiile dietetice stricte și prelungite trebuie suplimentate cu vitamine, sau trebuie să conțină un factor alimentar care să întrețină autogeneza vitaminelor de către flora microbiană intestinală. Alimente cu aceste proprietăți sînt în special laptele și cartofii. De asemenea un aport minim de proteine este indispensabil pentru utilizarea eficientă a vit. B_1 ca factor enzimatic.

Pregătirea alimentelor este urmată adesea de scăderea compoziției lor de vit. B_1. Astfel pîinea albă are mai puțină vit. B_1, decît pîinea integrală. Adaosul de drojdie de bere corectează în parte această deficiență. Carnea, în special cea de porc, conține o cantitate mare de vit. B_1, dar fierberea duce la o pierdere importantă. De menționat de asemenea că vit. B_1 din drojdia de bere este greu utilizată de către om și în cantitate mică.

b) Vitamina B_1, cristalizată, este eficientă atît pe cale bucală cît și parenterală — în doze de 10—15 mg/zi.

În sindroamele polinevritice se asociază și tratamentul fizioterapic folosit curent și în formele necarențiale (nevrite toxice, dismetabolice etc.).

Toleranţa la vit. B_1 este foarte mare. Cu doze de 500 mg zilnic, timp de o lună, nu s-a observat nici o acţiune toxică. Există cazuri foarte rare de intoleranţă, în legătură cu o mare carenţă alimentară.

Rareori administrarea de vit. B_1, chiar în doze mici, poate da tulburări alergice, edem angioneurotic, nervozitate, eritem, tahicardie, gastralgii, greţuri, ameţeli. Nu este indicată în general administrarea ei i.v.

Indicele terapeutic de vit. B_1 este foarte bun, raportul dintre doza terapeutică minimă şi doza toxică fiind între 1: 7200 şi 1: 36 000.

8.7.3. CARENŢA DE VITAMINĂ B_2

Cunoscută şi sub numele de ariboflavinoză, este discutabilă ca entitate clinică autonomă la om, întrucît multiplele sale simptome sînt intricate cu carenţa de complex vitaminic B şi se vindecă prin administrarea de complexe vitaminice. Chiar ancheta alimentară în aceste cazuri ne indică deseori o asociaţie de mai multe carenţe vitaminice şi dezechilibre biologice mai complexe.

Leziunile cel mai frecvent observate în ariboflavinoză, demonstrate experimental şi clinic, sînt cele cutaneo-mucoase. Prima manifestare este stomatita angulară, mai întîi sub forma de paloare a unghiurilor gurii, urmată de maceraţia pielii şi fisurare transversală. Leziunile cutaneo-mucoase pot atinge şi aripile nasului, şanţul naso-labial, proeminenţele malare, fruntea şi regiunea din vecinătatea urechii (dermita medio-facială). În această zonă leziunile au un fond eritematos, cu o descuamaţie fină, uşor crustoasă. Uneori putem asista la fisurări ale orificiului narinelor sau unghiurilor pleoapelor. Alteori asistăm la un adevărat sindrom urogenital: leziuni bucale (cheiloză, stomatită angulară) şi o dermită a scrotului, a regiunii perianale, perivulvare. Leziunile cutanate în acest caz sînt cel mai adesea de tip uscat şi scuamos.

Leziunile buzelor, ale mucoasei bucale şi ale limbii sînt dureroase mai ales în stadiul avansat, cu senzaţie de arsură, jenă la înghiţire, la deschiderea gurii sau la mişcarea limbii.

Mucoasa gastrică şi cea intestinală sînt la fel de influenţate de lipsa de vit. B_2. O bună parte a simptomatologiei intestinale din sprue, steatoreea idiopatică, boala celiacă sînt rapid şi bine influenţate de vit. B_2. Ea intervine în funcţia normală a epiteliilor, în fosforilarea glucidelor şi grăsimilor, precum şi în funcţia capilarelor vasculare.

Se întîlnesc forme latente de ariboflavinoză manifestate prin disfagie, anemie hipocromă şi leziuni ale mucoaselor, descrise în sindromul Plummer-Vinson. Această stare carenţială se vindecă prin administrarea riboflavinei.

Riboflavina intervine şi în metabolismul fierului prin influenţa pe care o are asupra secreţiei de HCl în sucul gastric şi sinteza porfirinelor.

De asemenea are un rol important în menţinerea funcţiei şi troficităţii ţesuturilor oculare: iris, cristalin, cornee, conjunctiva bulbară şi a ţesutului nervos al ochiului (retină, nerv optic). Atrofia parţială de nerv optic şi scăderea acuităţii vizuale centrale sînt ameliorate de vit. B_2.

Carenţa de riboflavină poate provoca şi o serie de simptome nervoase la om şi tulburări ale vieţii psihice: apatie, stare de emotivitate crescută, un aspect parkinsonian al feţei, ataxie, hipotonie musculară, ameţeli, tremurături etc. Administrarea de vit. B_2 duce la amendarea acestor manifestări.

Tratamentul profilactic şi curativ constă în administrarea alimentelor ce conţin vit. B_2, echilibrarea raţiei alimentare, cercetarea tulburărilor digestive ce pot îngreuna absorbţia de Vit. B_2 şi la nevoie administrarea parenterală de Vit. B_2.

Necesităţile organismului variază cu sexul, vîrsta, activitatea şi sînt în medie de 3/4 mg zilnic, fiind luate din alimente.

Dintre alimentele cu cea mai mare proporţie de vit. B_2 enumerăm:

Alimente de origine animală: ficat, rinichi, inimă, lapte, ouă, carne.

Alimente de origine vegetală (în ordine descrescîndă): drojdia de bere, nuci, caise uscate, castane, fasolea şi mazărea verde, spanac, salată verde, roşii. Cartoful şi morcovul sînt sărace în vit. B_2.

Metodele obişnuite de prelucrare culinară a alimentelor nu duc la o distrugere importantă a vitaminei B_2.

8.7.4. CARENŢA DE VITAMINĂ C

Cuvîntul scorbut, expresia carenţei de vit. C, este derivat din limba daneză şi înseamnă ulcer bucal. Scorbutul, flagel al omenirii din secolele trecute, este întîlnit astăzi extrem de rar sub forma lui clasică.

Vitamina C a fost identificată cu ac. ascorbic, izolat de Szent-Gyorgy (1933) din vegetale şi glanda suprarenală. Ulterior a fost preparată pe cale sintetică.

Baze etio-patogenice. Vitamina C are un rol foarte mare în oxido-reducerile celulare. În organismul uman oxidarea acidului ascorbic este apărată de glutathion şi cisteină. Nu este sintetizată în organism, de aceea introducerea ei este indispensabilă.

Individul uman are zilnic nevoie în mod normal de 25—60 mg vitamina C. Activitatea fizică necesită cantităţi crescute de vitamina C. Vitamina C în exces se elimină din organism.

Alimentele bogate în vitamina C sînt: fructele, legumele, cartofii. Sînt unele alimente de larg consum care nu au vitamina C: pîinea, carnea, peştele, grăsimile etc. Vitamina C este deosebit de importantă în menţinerea integrităţii, formării sau menţinerii substanţei intracelulare (cimentul intercelular al capilarelor), în hematopoieză, în resorbţia fierului, în metabolismul lipidelor, glucidelor, în activarea acţiunii unor enzime, cum sînt catalaza şi catepsina.

De asemenea are o acţiune antitoxică, antiinfecţioasă, anticataractă şi intervine şi în funcţia unor glande endocrine (Csr, ovar, hipofiză).

Baze clinice. Dacă scorbutul sub forma lui clasică (leziuni cutaneo-mucoase, hemoragii, edeme, anemii etc.) este rar întîlnit, hipovitaminozele C se întîlnesc frecvent în cursul iernii şi primăverii la subalimentaţi. Tulburările de resorbţie digestivă precipită această hipovitaminoză C (o carenţă vitaminică duce ea însăşi la tulburări motorii şi secretorii ale intestinului).

Printre manifestările de hipovitaminoză C enumerăm următoarele: astenia, indispoziţia, incapacitatea de a depune eforturi fizice şi intelectuale, stare de depresiune, inapetenţă, tendinţă la dispnee, dureri reumatice, paloarea şi uscăciunea tegumentelor, tendinţa la sîngerări gingivale etc.

Profilaxia şi tratamentul hipovitaminozei C se fac prin aportul a 50—75 mg vit. C zilnic, care poate proveni din alimentaţia naturală cu fructe (conţin 2—40 mg%), legume (5—50 mg%), cartofi (1—32 mg%), lapte (0,5—

3 mg%). Cele mai bogate sînt: varza, ridichile de lună, conopida, sparanghelul, roșiile, spanacul, fasolea verde, agrișele, căpșunele, zmeura, lămîile, portocalele, pepenele, cireșele, piersicile etc.

În afară de alimente, mai ales în perioadele de iarnă și primăvară, este indicată administrarea de 100 mg vit. C cristalizată la adult și 30 mg la copil în regimurile și zonele cu subalimentație cronică și săracă în fructe și legume. În caz de boală cantitatea de vit. C administrată este la adult de 200—300 mg și la copil de 50—60 mg/zilnic.

8.7.5. CARENȚA DE VITAMINĂ A

Vitamina A (retinol sau axeroftol) face parte din punct de vedere chimic dintre lipidele izoprenice, fiind înrudită cu carotenul care funcționează ca provitamină (organismul scindează carotenul în două molecule de vitamina A prin intermediul carotinazei).

Sursa de vitamină A pentru organismul animal o constituie plantele care sintetizează carotenoidele. Omul primește vitamină A atît sub formă de provitamină, din alimentele de natură vegetală cît și sub formă de vitamină A gata elaborată din alimentele de natură animală (lapte, unt, ficat, untură de pește).

Necesitățile de vitamină A pentru adulți sînt apreciate la 5000 UI (1,5 mg vit. A sau 3 mg caroten) iar pentru copii la 60 u/kgcorp. (Unitatea internațională de vitamină A corespunde activității fiziologice a 0,6 gamma de betacaroten sau 0,3 gamma de vitamină A).

Baze fiziopatologice și clinice. Vitamina A îndeplinește o serie de funcții specifice și nespecifice.

Dintre *funcțiile specifice* mai importante sînt:

— influența favorizantă asupra creșterii organismului;

— funcția vizuală, al cărei deficit se manifestă prin hemeralopie, care este adesea primul simptom al avitaminozei A;

— funcția de troficitate a tegumentelor și mucoaselor, ale cărei tulburări se manifestă prin:

a) xeroftalmie, care începe cu xerosis conjonctival (hiperemie, hipersecreție și eventual fotofobie) și se continuă cu xerosis corneean, care duce la keratomalacie;

b) tulburări distrofice ale mucoaselor digestive (colorație albăstruie a buzelor, îngroșarea mucoasei bucale, diaree cu scaune mucosanguinolente) și respiratorii (hipoosmie, voce răgușită, semne de bronșită), ale căilor urinare (calculi cu nucleu din celule epiteliale descuamate), colpokeratoză (calculi de tip cornos în secreția vaginală), tulburări de auz;

c) tulburări cutanate realizînd la adult hiperkeratoza foliculară și uneori o pigmentare brună pe pielea trunchiului și pe mucoase;

d) au fost descrise și tulburări nervoase: tulburări de coordonare, convulsii.

Toate aceste tulburări dispar prin tratament.

Funcții nespecifice. Lipsa vitaminei A se manifestă și prin alte perturbări:

a) Avitaminoza predispune la infecții prin diminuarea vitalității țesuturilor și crearea condițiilor favorabile infecțiilor la nivelul acestora. În modul acesta s-ar favoriza instalarea trahomului și a afecțiunilor pulmonare.

b) Tulburări ale reproducerii datorită atrofiei ovariene la femei și hipoplaziei tubilor seminiferi la bărbați.

c) Tulburări ale hematopoiezei, manifestate prin anemie cu hipoplazie medulară.

d) Alterări ale smaltului dentar.

e) Favorizarea formării de calculi renali.

Baze etiologice. Carența de vitamina A apare în diverse stări patologice:

a) Afecțiuni hepatice și biliare. În cirozele hepatice se menționează hemeralopia, pielea uscată, polinevritele, rezistența scăzută la infecții. Administrarea de vitamină A duce la dispariția acestor perturbări. În alcoolism are loc o diminuare a acuității vizuale la întuneric atribuită hipovitaminozei A prin suferință hepatică. Perturbări de tipul avitaminozei A se însoțesc și în obstrucții ale căilor biliare (sărurile biliare sînt necesare resorbției de vitamină A).

b) În tuberculoză și în alte infecții cronice apar semne de carență în vitamina A.

c) În diabetul zaharat cu denutriție apare frecvent carotenodermia.

Profilaxia. Regimul alimentar va fi variat, echilibrat și va cuprinde suficienți factori liposolubili. La bolnavii care urmează un regim prelungit cu făinoase (regim complet lipsit de factori liposolubili) se va introduce fie lapte (aliment bogat în vitamină A) fie se va administra vitamină A. Bolnavilor cu afecțiuni digestive, hepatice, biliare li se va administra vitamină A (5 000—10 000 u.i. zilnic).

Se va evita administrarea prelungită a oleului de parafină, care produce ca pentru dealtfel toate vitaminele liposolubile, o tulburare a resorbției vitaminei A și eliminarea sa prin fecale.

Tratamentul constă în: indicarea unui regim bogat în factori liposolubili, ușor asimilabili ca: lapte, unt, ouă, ficat; se pot da și alimente vegetale bogate în caroten (fructe, legume verzi);

— administrarea de vitamină A ca atare (20 000 U.I. pe zi pe cale bucală sau în injecții i.m.).

Vitamina A și carotenul sînt stabile la pregătirea culinară (peste 100°C).

Dăm mai jos un tabel cu conținutul în vitamina A al unor alimente:

Alimente bogate în vitamina A (unități internaționale la 100 g)

unt	— 2 400	roșii	—1 000—3 000
ouă	— 1 000— 1 140	cartofi	—3 800—7 700
lapte	— 70— 230	ulei pește	—40 000—400 000
brînză	— 1 200— 1 740	banane	—500
ficat	— 4 000—45 000	somn	—80—2 500
carne vită	— 0— 50	sardele	—136—290
carne miel	— 0— 50	zarzavat	—80—1 200
carote	—10 000—20 000		

8.7.6. HIPOAVITAMINOZA D

Vitaminele D sînt substanțe liposolubile cu structură steroidă susceptibile să vindece sau să împiedice apariția rahitismului.

S-au descris pînă acum zece tipuri de vitamină D, dar cele mai bine cunoscute sînt primele șase (cele mai importante sînt vit. D_2 și D_3).

Vitamina D_2 sau calciferolul provine din iradierea cu ultraviolete a ergosterolului vegetal, fiind deci exogenă pentru om.

Nevoile de vit. D sînt mici la adult. Prin expunere la soare, adultul sănătos își asigură cantitatea necesară prin iradierea naturală a 7-dehidrocolesterolului din piele. Nevoile se ridică la 400—800 UI la femeia însărcinată. Nevoile sugarului sînt apreciate la 400—800 UI pe zi. În realitate aceste nevoi variază cu pigmentarea cutanată, cu sezonul, cu viteza de creștere cu expunerea la soare. În general nevoile de vitamina D la copii nu sînt mai mari de 1200 U pe zi (o unitate internațională corespunde la 0,025 micrograme (gamma) de calciferol; 1 mg =40 000 UI).

Absorbția de vitamina D de origine exogenă se face în proporție de 30—50% la nivelul intestinului subțire sub formă esterificată cu acizi grași. Proporția în care se resoarbe depinde de calitatea alimentelor consumate.

Baze clinice. Carența de vitamină D poate realiza rahitismul la copil și osteomalacia la adult.

Rahitismul infantil se caracterizează prin tulburări ale metabolismului calciului și fosforului care au drept consecință o osificare deficitară și apariția unor deformații cum ar fi: picioare în X, gambe arcuite, mărirea epifizelor, malformații ale toracelui, pelvis strîmtat, craniotabes și dezvoltarea unor bose temporale. Lărgirea articulațiilor costosternale provoacă o serie de mici umflături de ambele părți ale toracelui numite „mătănii costale". Dentiția este de obicei întîrziată. Deseori există transpirație a pielii capului. Oasele sînt relativ moi și flexibile. La ex. radiologic întregul contur osos este mai puțin dens decît în mod normal, iar extremitățile osului nu sînt bine delimitate și au aspectul neomogen sau „mîncat de molii". Acest defect se datorește lipsei sau distribuției inegale a mineralelor în zona de calcificare incipientă. Conținutul în Ca și P al acestor oase este mult mai mic. Raportul Ca/P rămîne nemodificat. Fosforul anorganic din sînge este scăzut sub 3 mg/100 ml ser. Calciul seric este de obicei normal. Fosfataza plasmatică este crescută de cîteva ori față de valoarea normală.

Rahitismul este boala primilor doi ani de viață. Boala poate debuta cîteva săptămîni după naștere, dar cel mai frecvent apare între luna a 3-a și a 10-a și rar după al doilea an de viață. Cauza primară este deficiența de vitamină D. Un aport foarte scăzut de calciu și de fosfor crește susceptibilitatea la această boală. O alimentație bogată în făinoase mărește de asemenea susceptibilitatea la rahitism.

Înainte de a se introduce măsurile antirahitice s-a observat că incidența rahitismului era mai mare în localitățile nordice, unde există mai puține ore de soare anual și radiația solară este mai puțin intensă. Rahitismul apare în lunile de iarnă pentru același motiv. Cu untura de pește — 1—2 linguri pe zi — se poate preveni rahitismul.

Rahitismul tardiv apare la copiii mai în vîrstă (4—16 ani). Este frecvent întîlnit în India.

Osteomalacia este un defect de osificare de natură identică cu rahitismul infantil sau cel tardiv, dar care apare la adulți. Osteomalacia apare în cursul unor steatorei (sprue, pancreatite), a unor tubulopatii renale familiale (sindromul de Toni-Debré-Fanconi, acidoza tubulară cu sindrom Albright-Lightwood), insuficiențe renale cronice (osteodistrofie cu hiperparatiroidism), după administrări excesive de hidroxid gelatinos de aluminiu. Majoritatea osteomalaciilor se însoțesc de un hiperparatiroidism secundar inițiat de hipocalcemie. Este de fapt un rahitism al adultului. Osul este în întregime mai moale decît osul rahitic obişnuit, conţinutul său în minerale fiind mult mai redus. Calciul este mai scăzut decît fosforul iar raportul Ca/P este redus. Conţinutul în magneziu este crescut. Calcemia este scăzută, avînd drept consecinţă clinică apariţia tetaniei. Bilanţul calcic este negativ, în timp ca acel al fosforului este normal. O formă particulară de osteomalacie este sindromul Milkman caracterizat radiologic prin aspecte de pseudofracturi multiple, simetric-bilaterale, asemănătoare cu umbrele de calus, situate în vecinătatea vaselor sanguine care pătrund în oase şi le erodează.

Profilaxie. Se va avea grijă de o alimentaţie corectă a sugarului şi copilului. Se va avea în vedere că regimul bogat în făinoase provoacă hipovitaminoze. Se va da copilului lapte, carne, gălbenuş de ou. Administrarea de vit. D ca atare în doze mici (400—800 UI zilnic) sau în doze mai mari, în cazurile refractare (20 000 UI pe zi la sugar şi 50 000 UI la copilul mai mare) este deseori indicată. Se poate administra şi vit. D_2 în injecţii i.m. (1 fiolă a 400 000—600 000 UI i.m.).

În profilaxia rahitismului, mai ales în colectivităţi, se poate folosi lapte de vacă iradiat cu raze ultraviolete, care conţine de 2—3 ori mai multă vitamină D. Se mai poate folosi lapte la care s-au mai adăugat 400 UI vitamină D la un litru lapte.

Există preparate complexe de vitamină D şi A (vit. A+D): doza zilnică va fi de 650 U vit. D şi 6 500 U vit. A.

Tratamentul rahitismului constituit este asemănător: regim alimentar bogat în carne, lapte şi ouă; vit. D_2 administrată per oral (15 000 — 30 000 u pe zi din soluţia de ergocalciferol) sau în injecţii 1 fiolă pe lună (1—3 luni), cu vit. D_2 injectabilă (600 000 UI). Tratamentul va fi repetat în fiecare iarnă cu 1—2 fiole. Se adaugă de asemenea şi calciu sub formă de gluconat (calciu granulat), calciu efervescent 200, lactat de calciu. În osteoporoză sînt necesare doze mari de vitamină D_2, (25 000—100 000, sau chiar 300 000 u/zi) administrate îndelungat, pînă la ameliorarea hipocalcemiei (sub control periodic al calcemiei). Vor fi tratate corespunzător şi afecţiunile primare (sprue, pancreatite, insuficienţa renală cronică etc.).

TABELE SCHEMATICE CU REGIMURILE DIETETICE PRESCRISE ÎN ALIMENTAŢIA RAŢIONALĂ PROFILACTICĂ ŞI CURATIVĂ

REGIM COMPLET RAŢIONAL DE CRUŢARE

Scopul prescrierii: Profilactic sau curativ

Caracteristicile dietei: — NORMOCALORIC (25—30 cal/kgc)
— NORMOPROTIDIC (1—1,5 g/kgc)
— NORMOGLUCIDIC (4—6 g/kgc)
— NORMOLIPIDIC (1,5—2 g/kgc)

Lapte şi produse lactate: — Permise toate
Carne şi peşte: — carne (200 g/zi); mezeluri; peşte; conserve de carne.
Ouă: — Permise toate fără abuz (excepţie cele prăjite)
Pîine: — Intermediară
Făinoase: — Permise toate cu moderaţie
Legume: — Permise toate (mai ales ca salate de crudităţi).
Fructe: Permise toate (crude, bine pirguite)
Dulciuri: Permise cu moderaţie

Grăsimi: Neprăjite (1/2 animale şi 1/2 vegetale)
Băuturi: — Permise toate (cu excepţia celor alcoolice)
Sodiu: — în cantitate normală (3,2—6 g Na sau 8—15 g NaCl)*.
Vitamine: — Din: lapte, carne, ouă, pîine, fructe şi legume.
Condimente: — Permise toate (cele aromate)
— În cantitate mică (cele puternic excitante)
Gustări: — Permise toate (nu exagerat sărate, piperate, usturoiate).
Supe: — Permise toate (cu excepţia celor cu rîntaş)
Sosuri: — Permise preparate dietetic (fără rîntaş şi ceapă prăjită).
Orar mese: — 5 mese pe zi
INDICAŢII SPECIALE: — Echilibru al factorilor nutritivi
— Gastrotehnie corectă (pentru a nu altera valoarea nutritivă a alimentelor şi a le face mai uşor digerabile).

* 1 g NaCl are 0,4 g Na
1 g Na corespunde la 2,5 g NaCl

REGIM HIDRIC ŞI SEMILICHID (REANIMARE)

Stadiul evolutiv al bolii: Acut

Scopul prescrierii: — Hidratare
— Combaterea acidozei
— Evitarea hipoglicemiei

Caracteristicile dietei: — HIPOCALORIC
— HIPOGLUCIDIC
— FĂRĂ PROTEINE
— FĂRĂ LIPIDE

Lapte şi produse lactate: —
Carne şi peşte: —
Ouă: —
Pîine: —
Făinoase: —
Legume: — Permise numai ca sucuri şi supe limpezi de legume.
Fructe: — Permise numai ca sucuri de fructe.
Dulciuri: — Uneori zahăr la ceai (cîntărit)
Grăsimi: —
Băuturi: — Ceaiuri (îndulcite cu zahărul cîntărit sau neîndulcite)
— Sucuri de fructe, citronade, oranjade.
— Sucuri de legume
Sodiu: —
Vitamine: — Din sucurile de legume şi fructe.
Condimente: —
Gustări: —
Supe: — Supă limpede de legume; supă limpede + griş; supă limpede + pîreu de cartofi (toate cu HC cîntăriţi).
Sosuri: —
Orar mese: — Mese cît mai dese.
INDICAŢII SPECIALE: —

REGIM PENTRU: GASTRITA ACUTĂ
BOALA ULCEROASĂ-PUSEU ACUT
PRIMELE ZILE DUPĂ HEMORAGIE DIGESTIVĂ

Stadiul evolutiv al bolii: Acut (Stadiul I) — primele 5—7 zile

Scopul prescrierii: — Cruţare maximă a stomacului cu evitarea excitanţilor: mecanici, chimici, termici.

Caracteristicile dietei: — HIPOCALORIC
— HIPOGLUCIDIC
— NORMO(HIPO)PROTIDIC
— NORMO(HIPO)LIPIDIC

Lapte şi produse lactate: — Lapte 1 500—2 000 ml/24 ore
Carne şi peşte: —
Ouă: —
Pîine: —
Făinoase: —
Legume: —
Fructe: —
Dulciuri: — 30—40 g zahăr
Grăsimi: — uneori frişcă sau smîntînă
Băuturi: — lapte; ceaiuri neastringente; ape alcaline
Sodiu: — din lapte (0,75—1 g Na/24 ore)
— din apele alcaline
Vitamine: — Se vor da parenteral
Condimente: —
Gustări: —
Supe: — De legume filtrate
Sosuri: —
Orar mese: — ziua la 2 ore; noaptea la 4 ore
INDICAŢII SPECIALE: — Uneori se preferă: 1.000 ml lapte + 250 g smîntînă (sau frişcă) + (30—40 g) zahăr.

REGIM PENTRU: — GASTRITA CRONICĂ HIPERACIDĂ
BOALA ULCEROASĂ—PUSEU ACUT
BOALA ULCEROASĂ STADIUL CRONIC

Stadiul evolutiv al bolii: Cronic

Scopul prescrierii: — Dietă completă (cu respectarea cruţării mecanice, chimice, termice)

Caracteristicile dietei: — NORMO(HIPER)CALORIC
— NORMO(HIPER)PROTIDIC
— NORMOLIPIDIC
— NORMO(HIPER)GLUCIDIC (din făinoase)

Lapte şi produse lactate: — Lapte 1 000 ml/24 ore
— Brînză de vaci; caş; urdă; telemea desărată; Schweitzer.
Carne şi peşte: — 100—150 g carne slabă, tocată, rasol, grătar, înăbuşită.
— 200 g peşte alb fiert
Ouă: — în sufleuri, budinci, omletă la aburi; ouă moi cleioase, spume de albuş.
Pîine: — 100 g albă rece.
Făinoase: — Chisel de lapte; griş, orez, tăiţei (ca budinci, spume, terciuri)
— Chisel din sucuri de fructe dulci.
Legume: — În supe-creme de legume; în piureuri, sufleuri
— cartofi copţi
— fierte soté
Fructe: — Gelatine din sucuri de fructe; fructe coapte; spume din fructe; merengh.
Dulciuri: — Lapte de pasăre; ecler; tartă; pandişpan; papanaşi; savarină; bezele
Grăsimi: — Unt; smîntînă; frişcă.
Băuturi: — Lapte, ceaiuri de plante; ceai de măceş; ape alcaline.
Sodiu: — Normal
Vitamine: — Din lapte, ouă, sucuri de fructe, sucuri de legume, ceai de măceş.
Condimente: — Vanilină
Gustări: — Diferite brînzeturi.
— cartofi copţi cu unt.
Supe: — Supe-creme de legume; supe de făinoase; supă de franzelă.
Sosuri: — Sos alb dietetic; sos de legume (pasate); sos cu smîntînă; puţină maioneză.
Orar mese: — 5—6 mese pe zi
INDICAŢII SPECIALE: Dieta se va menţine cel puţin un an de la puseul acut.

REGIM PENTRU: GASTRITA HIPO- SAU ANACIDĂ CU DIAREE
ENTEROCOLITELE ACUTE*
DISPEPSIILE DE FERMENTAŢIE CU DIAREE

Stadiul evolutiv al bolii: Acut (diaree după 24 ore de dietă hidrică, 3—5 zile).

Scopul prescrierii: — Cruţare maximă mecanică cu păstrarea excitanţilor chimici, nenocivi, pentru o digestie uşoară;
— Hiposensibilizare
— Corectarea tulburărilor hidro-electrolitice

Caracteristicile dietei: — HIPOCALORIC
— HIPERPROTIDIC
— HIPOLIPIDIC
— HIPOGLUCIDIC

Lapte şi produse lactate: — Brînză de vaci (stoarsă de zer); telemea desărată
— iaurt
Carne şi peşte: — 150 g/zi friptă; perişoare sau chiftele fierte în aburi;
— peşte rasol; peşte în aspic.
Ouă: —
Pîine: 100 g albă, prăjită; pesmeţi uscaţi
Făinoase: — În supele-creme; terciuri; sufleuri cu brînză sau carne.
Legume: — morcovi, dovlecei, cartofi (fierte ca supe limpezi cu adaos de făinoase).
Fructe: — sub formă de chisel din sucuri de fructe bogate în tanin; (mure, afine, coarne).
Dulciuri: — Chisel de cacao cu apă; chisel din sucuri de fructe cu tanin; peltea de gutui.
Grăsimi: —
Băuturi: — Ceaiuri calde (mentă, muşeţel); apă de orez.
Sodiu: — normal
Vitamine: — Din sucuri de fructe; ceai de măceşi; decoct de tărîţe.
Condimente: —
Gustări: —
Supe: — Supe limpezi de morcovi; supe-creme de orez; supe mucilaginoase din griş.
Sosuri: —
Orar mese: — 5 mese pe zi (mici ca volum).
INDICAŢII SPECIALE: * În *enterocolită acută* (primele 24—48 ore):
— regim hidric (ceai de mentă, apă de orez) îndulcite cu zaharină, calde.

REGIM PENTRU: GASTRITA CRONICĂ HIPO- SAU ANACIDĂ
ENTEROCOLITA CRONICĂ
DISPEPSIILE DE FERMENTAŢIE
SINDROAME ENTERALE INFLAMATORII (MALABSORBŢIE)

Stadiul evolutiv al bolii: Cronic

Scopul prescrierii: — Cruţarea mecanică a stomacului şi intestinului
— Micşorarea proceselor de fermentaţie (reducerea glucidelor)
— Se exclude celuloza grosolană

Caracteristicile dietei: — NORMOCALORIC
— HIPERPROTIDIC
— HIPOLIPIDIC
— NORMOGLUCIDIC

Lapte şi produse lactate: — Laptele numai în preparate (uneori îndoit cu apă); iaurt proaspăt; brînză de vaci (stoarsă); telemea, caşcaval proaspăt, caş, Schweitzer.
Carne şi peşte: — Carne (friptă, fiartă, tocată, înăbuşită, la cuptor — fără coajă)
— Peşte rasol, peşte în pergament.
Ouă: — în preparate; spume de albuş.
Pîine: — albă, prăjită .
Făinoase: — Se vor da limitat: în sufleuri, budinci, aluaturi (fără drojdie, fără foietaje)

Legume: — Se vor da fierte, pasate; piureuri, soteuri, sufleuri.
— cartofii se dau limitat
— se exclud leguminoasele.
Fructe: — Gelatine din sucuri, chisel din sucuri; piureuri de fructe; fructe coapte; mussli (cu albuş de ou).
Dulciuri: — Gelatine, chisel, biscuiţi uscaţi; pişcoturi de şampanie; tartă; ecler; peltea de gutui.
Grăsimi: — 30 g unt; ulei fiert.
Băuturi: — Ceaiuri (mentă, muşeţel); cafea neagră slabă, cacao; ceai cu lapte (dacă se suportă).
Sodiu: — normal.
Vitamine: — Din sucuri de fructe; ceai de măceş; decoct de tărîţe; citronade, oranjade.
Condimente: — Cimbru, dafin, verdeţuri aromate, vanilie, scorţişoară.
Gustări: — Brînzeturi nefermentate; şuncă, muşchi ţigănesc, carne fiartă, paté dietetic (carne fiartă tocată).
Supe: — Supe-creme de legume; borş de legume; supe slabe de carne; borş de carne
Sosuri: — Sosuri din zeamă de carne, fără picante iritante, fără rîntaş (preparate dietetic)
Orar mese: — 5 mese pe zi (mici ca volum)
INDICAŢII SPECIALE: Se preferă proteinele din carne; supa de carne; brînză telemea.

REGIM PENTRU: COLECISTITELE SUBACUTE*
COLESTAZA INTRAHEPATICĂ INTERMITENTĂ (PRIN COLANGITĂ)
DISKINEZIILE HIPERTONE, HIPERKINETICE

Stadiul evolutiv al bolii: Subacut (repaus relativ)

Scopul prescrierii: — Combaterea inflamaţiei
— Corectarea stărilor diskinetice concomitente (prin punerea în repaus a căilor biliare).

Caracteristicile dietei: — HIPOCALORIC (moderat)
— NORMOPROTIDIC
— HIPOLIPIDIC
— NORMOGLUCIDIC

Lapte şi produse lactate: — Iaurt; brînză de vaci; caş; urdă.
Carne şi peşte: — 100 g rasol (pasăre, pui, viţel) sau tocată, fiartă la aburi
— peşte slab alb (rasol).
Ouă: — albuşul (în preparate); spume de albuş cu zahăr; bezele.
Pîine: — albă prăjită.
Făinoase: — Spume cu lapte şi apă din griş, orez, tăiţei; chisel; terciuri; sufleuri cu albuş;
Legume: — Supe-creme; piureuri, soteuri, budinci din piureuri de legume; cartofi copţi.
Fructe: — Gelatine din sucuri; piureuri de fructe coapte; fructe cu spumă de albuş; compot pasat.
Dulciuri: — Gelatine, chiseluri; spume de griş cu lapte (îndoit cu apă); bezele; biscuiţi de albuş.
Grăsimi: — 20 g unt.
Băuturi: — Ceaiuri calde (muşeţel, sunătoare, măceş) după mesele principale, citronade cu apă
Sodiu: — pînă la 2,4 g Na/zi.
Vitamine: — Din citronade cu apă, ceaiuri de măceş, decoct de tărîţe
Condimente: — vanilie, coajă de lămîie.
Gustări: — Brînzeturi nefermentate
Supe: — Supe de legume acrite cu lămîie; supe de făinoase; supe de cartofi, supe de suc de roşii.
Sosuri: — Sos de roşii; iaurt cu sos.
Orar mese: — 6—8 mese pe zi

INDICAȚII SPECIALE: * În *puseu acut* (colică, febră):
— dietă hidro-zaharată:
24 ore — limonade, siropuri, ceaiuri, bulion de legume
la 48 ore — mucilagii din făinoase, pîine prăjită.

REGIM PENTRU COLECISTITE GRONICE

Stadiul evolutiv al bolii: Cronic

Scopul prescrierii: — Asigurarea unei stări de nutriție adecvate
— Stimularea funcțiilor biliare
— Evitarea noxelor hepato-veziculare

Caracteristicile dietei: — NORMO(HIPO)CALORIC*
— NORMOPROTIDIC
— NORMO(HIPO)LIPIDIC
— NORMOGLUCIDIC

Lapte și produse lactate: — Lapte bătut; iaurt, brînzeturi nefermentate.
Carne și pește: — Carne slabă (fiartă, friptă, tocată, cuptor fără coajă)
— Pește alb slab (rasol, fript).
Ouă: — În preparate (sufleuri, budinci, papanași); omletă la aburi; cremă de ou la ceașcă; ou moale.
Pîine: — albă sau intermediară (rece sau prăjită)
Făinoase: — Rafinate (de preferință cu lapte sau budinci)
Legume: — Permise toate cu excepția celor cu celuloză grosolană (ridichi, castraveți, gulii, varză, ceapă).
Fructe: — Permise după toleranță (bine pîrguite, fără coajă)
Dulciuri: — Peltea, marmelade, gelatine.
— aluat fiert, tartă.
— interzise: aluaturile calde dospite, foietajele cu nuci sau migdale.
Grăsimi: — 10 g unt; 30 g ulei.
Băuturi: — ceaiuri; lapte tăiat cu ceai; sucuri de fructe și de legume; citronade; oranjade.
Sodiu: — normal.
Vitamine: — Din fructe crude, sucuri de fructe și de legume, salate, pîine.
Condimente: — Cimbru, tarhon, dafin; verdețuri, vanilie, scorțișoară.
Gustări: — Brînzeturi nefermentate; tartină cu șuncă slabă; pate dietetic.
Supe: — Supe-creme de legume; supe de făinoase; supe slabe de carne; supe de roșii, borș rusesc; borș de sfeclă.
Sosuri: — Toate sosurile dietetice (fără rîntaș cu ceapă prăjită), fără prăjeli.
Orar mese: — 5 mese pe zi
INDICAȚII SPECIALE: * În raport cu starea de nutriție

REGIM PENTRU: CIROZA DECOMPENSATĂ (CU ASCITĂ, EDEME)*

Stadiul evolutiv al bolii: Decompensat (vascular, parenchimatos)

Scopul prescrierii: — Compensarea vasculară și parenchimatoasă.

Caracteristicile dietei: — HIPERCALORIC
— NORMO(HIPO)PORTIDIC**
— NORMO(HIPER)GLUCIDIC
— NORMO(HIPER)LIPIDIC (Moderat)

Lapte și produse lactate: — Lapte desodat; brînză desodată; brînză de vaci (spălată de zer)
Carne și pește: — 100 g/zi (fiartă apoi friptă); tocătură dietetică;
— se exclud: vițelul, mielul, viscerele
Ouă: — un ou pe zi (sau la 2 zile) ca omletă dietetică sau în preparate.
Pîine: — albă, fără sare.
Făinoase: — toate ca budinci, terciuri, sufleuri (cu lapte desodat, în limita sodiului permis).

Legume: — Permise toate cu excepția celor cu glucoza grosolană, a celor bogate în Na și a leguminoaselor (sub formă de piureuri, soteuri, sufleuri); cartofii sub 200 g.
Fructe: — Proaspete, bine pîrguite; se dau: coapte; piureuri; în spume; gelatine; compot pasat; nu se dau fructe uscate
Dulciuri: — Făinoase cu lapte; aluaturi fierte de casă (exceptînd pe cele cu bicarbonat); bezele; patiserie; biscuiți, bomboane fără ciocolată.
Grăsimi: — 50 g ulei; 30 g unt desărat.
Vitamine: — Din fructe crude; sucuri de fructe.
Băuturi: — Sucuri de fructe; ape minerale (cu prescripția medicului);
— sînt excluse băuturile alcoolice.
Sodiu: — 300—500 mg Na*
Condimente: — boia, tarhon, dafin, cimbru, cuișoare, ierburi aromate, vanilie, scorțișoară, lămîie.
Gustări: — Brînză desodată.
Supe: — Supe-creme de legume; supe din făinoase (acrite cu borș sau lămîie se dă numai 1/2 porție la indicația medicului).
Sosuri: — Toate sosurile dietetice, fără sare.
Orar mese: — 6 mese pe zi (mici ca volum)
INDICAȚII SPECIALE: * Se crește treptat cantitatea de Na, îndată ce se obține compensarea cirozei sau în caz de hiponatremie.
**Se preferă proteinele lactate celor carnate (care cresc amoniemia).

REGIM PENTRU GLOMERULONEFRITA ACUTĂ (DIUREZĂ PESTE 1 000 ml/zi)

Stadiul evolutiv al bolii: Acut*

Scopul prescrierii: — Combaterea oliguriei, a retenției azotate, a proteinuriei, a hematuriei, eventual a HTA.

Caracteristicile dietei: — NORMO(HIPER)CALORIC
— HIPOPROTIDIC
— HIPERGLUCIDIC
— HIPERLIPIDIC (moderat)
— BOGAT ÎN LICHIDE

Lapte și produse lactate — Lapte desodat; brînză de vaci, caș, urdă (în limita Na permis și a proteinelor permise)
— Brînză desodată.
Carne și pește: — Carne (fiartă apoi friptă; cuptor; grătar)
— Pește de rîu (fiert apoi fript, cuptor, grătar) toate în limita proteinelor permise.
Ouă: — 1—2 gălbenușuri (ca omletă); în preparate.
Pîine albă fără sare, intermediară fără sare
Făinoase: — toate ca budinci (cu laptele permis); cu nuci și zahăr.
Legume: — Salate de crudități (bogate în ulei); piureuri; soteuri (cu unt); mîncăruri de legume cu sosuri dietetice.
Fructe: — Fructe crude (ca salate cu frișcă, nuci și zahăr); înghețate; spume; fructe coapte; compoturi.
Dulciuri: — Tăiței, tartă, ecler, savarină, clătite cu dulceață; aluaturi fără sare sau bicarbonat.
Grăsimi: — Unt desărat; ulei; smîntînă; frișcă.
Vitamine: — Din sucuri de fructe, salate, unt, drojdie de bere.
Băuturi: — Sucuri de fructe, ceaiuri (de cozi de cireșe, mătase de porumb, măceș); se vor da la discreție (dar cu Na calculat).
Sodiu: — Inițial regim desodat (24—48 ore).
— apoi: 300—500 mg Na
— apoi: conform prescripției medicului.
Condimente: — Permise toate condimentele aromate; interzis piperul, muștarul, usturoiul.
Gustări: — Cartofi copți cu unt.
Supe: — Supe de legume (1/2 porție); supe de făinoase; supe de fructe.

Sosuri: — Permise toate sosurile dietetice, fără sare, aromatizate cu condimentele permise.
Orar mese: 5—6 mese pe zi
INDICAŢII SPECIALE: * primele 48 ore; regim de foame şi sete; următoarele 48—72 ore: regim Kempner.

REGIM PENTRU: GLOMERULONEFRITA CRONICĂ* (cu SINDROM NEFROTIC) NEFROZA LIPOIDICĂ

Stadiul evolutiv al bolii: Cronic

Scopul prescrierii:
— Influenţarea procesului inflamator
— Obţinerea unui bilanţ azotat pozitiv
— Menţinerea echilibrului hidro-electrolitic

Caracteristicile dietei:
— NORMOCALORIC
— HIPERPROTIDIC
— NORMO(HIPER)GLUCIDIC
— HIPOLIPIDIC
— HIPOSODAT (eventual cu restricţie hidrică)

Lapte şi produse lactate: — Lapte; brînză de vaci; caş; urdă; iaurt (sodate sau desodate, în limita Na permis).
Carne şi peşte: — Carne (fiartă, friptă, cuptor); chiftele; şniţel;
— Peşte de rîu (rasol, cuptor, grătar)
Ouă: — 1 ou pe zi sau 2 albuşuri (omletă).
Pîine: — albă (fără sare)
Făinoase: — Toate permise (cu lapte, brînză, carne — ca budinci) sau cu unt, zahăr şi nuci.
Legume: — Ca salate de crudităţi; piureuri, soteuri; mîncăruri cu sos; cele bogate în K (cartofi, varză albă).
Fructe: — Fructe crude, salate de fructe; fructe coapte; compoturi; gelatine.
Dulciuri: — Aluaturi fără sare şi bicarbonat, cu grăsimi puţine; făinoase cu lapte, cu fructe; cremă de vanilie; bezele; papanaşi.
Grăsimi: — Unt 5 g; ulei 15 g.
Băuturi: — Sucuri de fructe; ceaiuri diuretice; lapte desodat (după prescripţia medicului).
Sodiu: — 1—3 g (în funcţie de edeme).
Condimente: — Permise toate condimentele aromate; interzis piperul.
Vitamine: — Din fructele crude; salatele de legume.
Gustări: — Brînză desodată; carne fiartă; cartofi copţi; ou moale.
Supe: — Supe de legume; supe de făinoase; supe de fructe; borşuri de legume (cu prescripţia medicului).
Sosuri: — Permise toate sosurile dietetice, bine aromate.
Orar mese: — 5—6 mese pe zi
INDICAŢII SPECIALE: * *Fără sindrom nefrotic:* regim raţional, în funcţie de starea evolutivă (HTA, sau alte complicaţii).

REGIM PENTRU: INSUFICIENŢA RENALĂ CRONICĂ* (CU AZOTEMIE**), TULBURĂRI HIDRO-ELECTROLITICE ŞI DEZECHILIBRU ACIDO-BAZIC

Stadiul evolutiv al bolii: Cronic

Scopul prescrierii:
— Reechilibrarea bilanţului azotat
— Reechilibrarea tulburărilor hidro-electrolitice

Caracteristicile dietei:
— HIPERCALORIC
— HIPOPROTIDIC**
— HIPERGLUCIDIC
— HIPERLIPIDIC (moderat)
— Eventual cu modificarea aportului hidro-salin

Lapte şi produse lactate: — Brînză de vaci; caş; urdă; iaurt (în limita proteinelor permise)
Carne şi peşte: — În limita proteinelor permise:
- carne (fiartă, prăjită)
- şniţel; mîncăruri cu legume cu carne;
- peşte (rasol, fript, cuptor).

Ouă: — se preferă gălbenuşul (albuşul în limita proteinelor permise)
Pîine: — albă
Făinoase: — permise toate, cu lapte, brînză, carne (în limita proteinelor permise) sau cu unt, zahăr, nuci.
Legume: — Salate de crudităţi, pireuri, soteuri, mîncăruri cu sos, budinci
Fructe: — Fructe crude, în spume, tarte, salate cu zahăr şi frişcă; fructe coapte; compoturi.
Dulciuri: — Deserturi cu miere; fructe cu frişcă; marmelade; geleuri; nuci.
Grăsimi: — Unt; smîntînă; frişcă; ulei.
Băuturi: — Se dau în raport cu diureza; exclus alcoolul.
Sodiu: — 2—3 g Na (se reduce la 500 mg — în caz de edeme)
Vitamine: — Din fructe crude; legume crude; drojdie de bere.
Condimente: — Permise toate condimentele aromate.
Gustări: — Cartofi copţi cu unt; crochete de cartofi; fructe cu frişcă; trufe cu unt şi zahăr.
Supe: — Supe de legume; supe de făinoase (în limita lichidelor permise)
Sosuri: — Permise toate sosurile dietetice aromate sau picante nenocive (neiritante)
Orar mese: — 5—6 mese pe zi
INDICAŢII SPECIALE: * În insuficienţa renală cu sindrom nefrotic dieta precedentă
** Cantitatea de proteine este în raport cu azotemia

REGIM PENTRU: DIABET ZAHARAT DECOMPENSAT (Faza a II-a *după comă*)

Stadiul evolutiv al bolii: Acidoză (a 2-a şi a 3-a zi după comă)

Scopul prescrierii: — Continuarea reechilibrării metabolice

Caracteristicile dietei: — NORMO(HIPO)CALORIC
— HIPOPROTIDIC
— HIPERGLUCIDIC
— FĂRĂ LIPIDE

Lapte şi derivate: — Lapte (cîntărit) 500 ml.
Carne şi peşte: —
Ouă: —
Pîine: — Pîine în supă (pe cîntar)
Făinoase: — Griş în zeamă de compot, griş cu lapte; tăiţei cu griş în supă
Legume: — În supe; pireuri de cartofi.
Fructe: — Sucuri de fructe; pireuri de fructe rase; fructe coapte; compot pasat.
Dulciuri: — Gelatine; compoturi; pireuri de fructe.
Grăsimi: —
Băuturi: — Sucuri de fructe şi legume; citronade; zeamă de compot; ceaiuri (cu zahăr cîntărit); apă bicarbonatată.
Sodiu: — conform indicaţiei; potasiu din fructe şi legume.
Vitamine: — Din fructele şi legumele crude, rase.
Condimente: —
Gustări: — Sucuri sau pireuri de fructe.
Supe: — Supe de legume; supe de griş; supe de fructe; supe de cereale (cîntărite)
Sosuri: —
Orar mese: — Cît mai multe mese.
INDICAŢII SPECIALE: — Bolnavul se alimentează fracţionat
— Va bea mai mult
— Cînd este necesar, lichidele se îndulcesc cu zahăr.

REGIM PENTRU: DIABET ZAHARAT ECHILIBRAT (FĂRĂ COMPLICAŢII)

Stadiul evolutiv al bolii: Compensat

Scopul prescrierii: Menţinerea echilibrului metabolic.

Caracteristicile dietei: — NORMOCALORIC
— HIPERPROTIDIC
— HIPOGLUCIDIC
— NORMOLIPIDIC

Lapte şi derivate: — Lapte (cîntărit); brînză de vaci stoarsă; telemea; toate brînzeturile.
Carne şi peşte: — Carne şi peşte de orice fel; mezeluri; conserve.
Ouă: — În preparate; fierte; prăjite.
Pîine: — Intermediară sau hipoglucidică (pe cîntar)
Făinoase: — În limita glucidelor permise.
Echivalente: 400 g mămăligă = 100 g pîine.
100 g griş fiert = 100 g cartofi fierţi.
Legume: — Cele sub 10% necîntărite.
— Cele peste 10% (pe cîntar) — morcovi, sfeclă, ţelină etc.
— se dau mai ales ca salate.
Fructe: — Cele cu 10% HC (pe cîntar).
Dulciuri: — Lapte de pasăre; gelatine (din frişcă, brînză de vaci, iaurt, lapte sau fructe — acestea pe cîntar).
Grăsimi: — Unt 10 g; ulei 50 g.
Băuturi: — Ceaiuri; lapte; sifon; „Diabetic"
Sodiu: — Normal.
Vitamine: — Din fructele şi legumele permise; din ouă; lapte; pîine.
Condimente: — Permise toate condimentele (cele picante în cantitate moderată).
Gustări: — Brînzeturi; şuncă; mezeluri, sardele ş.a.
Supe: — Din oase; supe de carne; supe de legume (sub 10% HC)
Sosuri: — Permise toate (fără făină)
Orar mese: — 4 mese pe zi.
INDICAŢII SPECIALE: — Glucidele se dau cîntărite, repartizate pe mese.

REGIM PENTRU OBEZITATE*

Scopul prescrierii: — Scăderea ponderală

Tipuri de regim: — I. POST COMPLET
— II. REGIM CU 225 calorii
— III. REGIM CU 400 calorii
— IV. REGIM CU 600 calorii

I. *Post complet:* — Ceai 1 500 ml/zi
— Vitamine parenteral
II. *Regim cu 225 calorii:* — 300 g brînză de vaci
III. *Regim cu 400 calorii:* — Lapte: 250 ml.
— Brînză de vaci: 100 g
— Carne: 100 g
— Mere: 200 g
— Morcovi, dovlecei, albitură; 100 g (sau legume cu 5% HC — 500 g)
IV. *Regim cu 600 calorii:* — Lapte: 250 ml.
— Brînză de vaci: 250 g.
— Carne slabă: 150 g
— Mere: 200 g
— Morcovi; dovlecei, albitură: 100 g (sau legume cu 5% HC — 500 g).

---

* După externare, control lunar

REGIM PENTRU: INFARCT MIOCARDIC CORD DECOMPENSAT

Scopul prescrierii: — Menţinerea stării de nutriţie
— Menţinerea unei hemodinamici corespunzătoare

Tipuri de regim: I. PRIMELE 24—48 ore (INFARCT MIOCARDIC)
II. SĂPTĂMÎNA I (INFARCT MIOCARDIC, CORD DECOMPENSAT)
III. SĂPTĂMÎNA A II-a (INFARCT MIOCARDIC CORD DECOMPENSAT)

I. *Primele 24—48 ore (Infarct miocardic)*
Regim hidric: — Sucuri de fructe; apă; ceaiuri (1 000—1 500 ml/zi)
— administrate cu linguriţa

II. *Săptămîna I (Infarct miocardic, cord decompensat)*
Regim cu: — 800—1 000 cal/zi
— 50 g proteine
— 20 g lipide
— 150 g glucide
— strict desodat
— semilichid (pasat)
Compus din: — Supe creme de legume; chisel; gelatine; budinci; terciuri de făinoase cu lapte; pireuri de legume cu lapte.
— numai 5 g unt (la una din mese).

III. *Săptămîna a II-a (Infarct miocardic, cord decompensat)*
Regim cu următoarele caracteristici: — NORMO(HIPO)CALORIC
— HIPOLIPIDIC
— HIPOPROTIDIC
— NORMOGLUCIDIC
— HIPO(DE)SODAT — 300 mg Na *
Compus din: — Supe-creme de legume
— Iaurt
— Chisel; gelatine; budinci
— Terciuri de făinoase cu lapte
— Pireuri de legume cu lapte
— Carne tocată (fiartă sau friptă)
— Salate rase (sfeclă, morcovi, salată verde)
— Soteuri de legume cu ulei (à la grec)

* După 6 săptămîni se permit la regim: 1,5—3 g Na.

REGIMUL ÎN DISLIPIDEMII

Tipul I *(Hiperlipemia sensibilă la lipide):* HIPERCHILOMICRONEMIE

REGIMUL: — HIPOCALORIC (în obezitate asociată)
— HIPOLIPIDIC (sub 30 g pe zi)
— NORMOGLUCIDIC (reduse zaharuri simple; bogat în amidon)
— NORMOPROTIDIC
— BOGAT ÎN VITAMINA A (din: morcovi, creson, varză, spanac, caise, zmeură, afine)

Tipul II *(Xantomatoza tendinoasă hipercolesterolemică familială)*

REGIMUL: — HIPOCALORIC
— HIPOLIPIDIC (2/3 grăsimi nesaturate: ulei porumb, fl. soarelui, soia-crude)
— HIPOCOLESTEROLEMIANT [suprimarea: mezelurilor, (50—100mg) vînatului, gălbenuşului, creierului, stridii, sărături]
— NORMOGLUCIDIC
— NORMOPROTIDIC

Tipul III *(Broad-beta lipoproteinemia)*

REGIM:
- — HIPOCALORIC
- — HIPOLIPIDIC (restricţia celor saturate)
- — HIPOCOLESTEROLEMIANT
- — HIPOGLUCIDIC
- — NORMOPROTIDIC

Tipul IV *(Hiperlipemia sensibilă la glucide)*

REGIM:
- — HIPOCALORIC (în obezitate asociată)
- — NORMO(HIPER)LIPIDIC (60% din raţia calorică) cu proporţie normală Sat. Nesat.
- — HIPOGLUCIDIC (sub 20% din raţia calorică) sărac în zaharuri simple, bogat în amidon
- — NORMOPROTIDIC

Tipul V *(Hipertrigliceridemia mixtă endo/exogenă)*

REGIM:
- — HIPOCALORIC (în obezitate asociată)
- — HIPOLIPIDIC
- (influenţă dietetică redusă) — HIPOGLUCIDIC (eventual)
- — NORMOPROTIDIC

REGIMUL ÎN STOMACUL OPERAT

I. Primele 16—17 zile după operaţie

Scopul prescrierii:
- — Refacerea rapidă a bolnavului
- — Vindecarea plăgii operatorii
- — Reluarea funcţiei digestive a stomacului
- — Realimentarea progresivă cu reducerea rapidă la o valoare calorică suficientă pentru a evita denutriţia.

	Stadiul I (5—7 zile)	*Stadiul II* (2 zile)	*Stadiul III* (3 zile)	*Stadiul IV* (5 zile)
Lapte şi prod. lactate	— lapte ecremat — pudră de lapte ecremat — lactoprotidină	— lapte ecremat — pudră de lapte ecremat — lactoprotidină — caşcaval	— lapte ecremat — caşcaval proaspăt — iaurt	— lapte ecremat — brînză de vaci sau telemea desodată — iaurt
Carne şi peşte:	— şuncă	—	— şuncă	— carne de viţel tocată şi friptă (100 g)
Ouă:	— albuş de ou — cremă de ou şi lapte	— albuş de ou — cremă de ou şi lapte	— cremă de ou şi lapte	— cremă de ou şi lapte
Pîine:	—	—	— pesmeţi	— pesmeţi
Făinoase:	— fulgi de ovăz (pasaţi) — terci de cereale (pasat)	— fidea fiartă cu apă — terci de cereale (pasat)	— fulgi de ovăz — orez, macaroane	— fulgi de ovăz — orez, macaroane

	Stadiul I (5—7 zile)	*Stadiul II* (2 zile)	*Stadiul III* (3 zile)	*Stadiul IV* (5 zile)
Legume:	— supe de legume	— pireuri de cartofi (cu lapte ecremat)	— pireuri de cartofi (cu lapte ecremat)	— pireuri de legume verzi
Fructe:	—	—	— compot de mere (pasat)	— compot de mere (pasat)
Dulciuri:	— cremă de ou și lapte	— cremă de ou și lapte	— cremă de ou și lapte — ecler	— cremă de ou și lapte — ecler — zahăr (10 g)
Grăsimi:	—	— unt	— unt	— unt
Băuturi:	— apă, ceai, lapte ecremat	— apă, ceai, lapte ecremat	— lapte ecremat	— lapte ecremat
Supe:	— Supă de legume			
Orar mese:	— 5—6 mese/zi	— 5—6 mese/zi	— 5—6 mese/zi	— 5—6 mese/zi

Indicații speciale: — *Stadiul 0:* — rehidratare parenteral

— *Stadiul I:*
- — reluarea alimentației (preparate lichide sau semilichide)
- — evitarea oricăror iritații mecanice
- — volum mic al meselor (Prot. 47 g)
- — se dau: 800—900 cal/zi (Gluc. 130 g lip. 15 g)

— *Stadiul II:* — 1 200 cal/zi { Prot. 56 g, Gluc. 180 g, Lip. 25 g

— *Stadiul III:* — 1 850 cal/zi { Prot. 67 g, Gluc. 220 g, Lip. 75 g

— *Stadiul IV:* — 2 400 cal/zi { Prot. 110 g, Gluc. 270 g, Lip. 90 g.

REGIMUL ÎN STOMACUL OPERAT (II)

II. După ieșirea din spital (regimul va fi ținut 2 ani după operație)

Scopul prescrierii: — Intoarcerea treptată dar rapidă la dieta normală, în cadrul toleranței alimentare individuale pentru diferite alimente.

Caracteristicile dietei: — HIPER(NORMO)CALORIC
— HIPERPROTEIC (proteine cu VB mare)
— HIPERLIPIDIC (moderat)
— HIPOGLUCIDIC (evitarea celor rafinate)

Lapte și produse lactate: — laptele (cînd este tolerat) se dă în preparate cu făinoase
— brînza de vaci

Carne și pește: — carnea (fără aponevroze și tendoane) numai tocată de 2—3 ori prin mașină; perișoare dietetice
— pește fiert sau fript

Ouă: — permise ouă fierte moi, sau în preparate

Pîine: — permisă în cantitate mică, veche de o zi sau prăjită pe grătar

Făinoase: — permise: spaghete, fidea, tăiței, orezul în cantitate mică.

Legume: — permise numai cele cu celuloză fină (morcovi, dovlecei, conopidă) ca pireuri, sufleuri

Fructe: — permise sub formă de compot pasat

Dulciuri: — permise aluaturile fierte, cremele de ou, gelatine, chiselul, spumă
— evitarea dulciurilor concentrate rafinate.

Grăsimi: — se preferă cele emulsionate; frișcă, smîntînă, unt

Băuturi: — laptele (cînd este permis), ceaiuri
— exclus alcoolul. Se vor exclude lichidele din timpul meselor și imediat după masă (se vor da numai la distanță de mese).

Sodiu: — normal.

Vitamine: — Se vor suplimenta parenteral

Supe: —

Sosuri: — numai cele preparate dietetic

Orar mese: — 4—6 mese pe zi (mici ca volum)

INDICAȚII SPECIALE: — masticație bună; repaus la pat după masă; alimente cu temperatură potrivită; alimentele vor fi bine prelucrate dietetic.

REGIMUL FĂRĂ GLUTEN

Indicațiile dietei: — Boala coeliacă (la copil)
— Sprue tropicală (adult)

Caracteristicile dietei: — HIPERCALORIC
— HIPERPROTEIC
— NORMOLIPIDIC
— HIPOGLUCIDIC (moderat)

Scopul prescrierii: — Suprimarea integrală a alimentelor care conțin gluten

Lapte și produse lactate: — Lapte, iaurt, brînză, telemea, cașcaval nesărat.

Carne și pește: — Permise toate felurile de carne și pește (fiert, grătar, rasol etc.)proaspete. Se vor evita conservele.

Ouă: — permise fierte sau în preparate

Pîine: — permisă numai mămăliga

Făinoase: — interzise toate afară de orez, porumb, grișul preparat din orez

Legume: — cartofii (copți, fierți sau pireu), morcovi, mazăre, legume verzi sau uscate (preparate ca pireuri, soteuri, sufleuri cu unt și în locul făinii se va folosi orezul);
— se vor evita cele cu celuloză greu digestibilă(varza, ridichile, castraveții etc.).

Fructe: — fructe proaspete și uscate, ca sucuri, coapte la cuptor (fără coajă și sîmburi)
— se vor evita fructele necoapte (cele cu celuloză greu digestibilă).

Dulciuri: — gelatine din fructe, prăjituri cu albuș de ou, mereng cu fructe, peltea. Interzise: prăjiturile cu făină de cereale.

Grăsimi: — unt, ulei, margarină, smîntînă, frișcă.

Băuturi: — lapte, ceai, nectar de fructe, sucuri de fructe cu sifon.

Sodiu: — Normal

Vitamine: — Din fructe și legume

Condimente: — permise aromatele, vanilie, scorțișoară

Supe: — Supe-creme de legume, supe limpezi din legumele permise, supă de cartofi cu unt sau smîntînă (adăugate la servire).

Sosuri: —

Orar mese: — 5—6 pe zi

Indicații speciale: — Regimul se va suplimenta cu vitamine
— Uneori se pot permite 2 felii de pîine (1—2 g gluten)

REGIMUL ÎN PANCREATITA CRONICĂ

Scopul prescrierii: — Cruțarea eforturilor digestive ale pancreasului exocrin pentru prevenirea sindromului de maldigestie.

Caracteristicile dietei: — HIPERPROTEIC
— HIPERGLUCIDIC**
— HIPOLIPIDIC
— HIPER(NORMO)CALORIC*
— SARAC ÎN REZIDUURI
— BOGAT ÎN VITAMINE

Lapte și produse lactate: — Brînză de vaci slabă
Carne și pește: — Permise cărnurile albe și cele roșii (de vacă, vițel, oaie, porc slab, pasăre neîngrășată; se preferă cea friptă);
— pește, slab; ficat; șuncă slabă
Ouă: — permise cu moderație (se vor înlocui 100 g carne cu 2 ouă moi).
Pîine: — pîine prăjită; pesmeți
Făinoase: — permise toate
Legume: — permise sub formă de pireuri, fierte
Fructe: — permise fierte, pireuri, gelatine
Dulciuri: — miere, budinci cu albuș de ou și făină
Grăsimi: — unt, ulei
Băuturi: — se vor evita întrucît diluează sucurile digestive (enzimele)
Sodiu: — Normal.
Vitamine: — Se vor suplimenta parenteral, la nevoie
Condimente: — permise în cantitate mică (mai ales cele amărui care stimulează apetitul), aromate, oțetul etc.
Supe: —
Sosuri: —
Orar mese: — 5 mese pe zi

INDICAȚII SPECIALE: * Cantitatea de calorii se va prescrie conform stării de nutriție a bolnavului
** Numai în cazul cînd nu există o perturbare a hidraților de carbon de tip diabetic

REGIMUL ÎN PANCREATITA ACUTĂ

— *Primele 24—48 ore:* — repaus secretor pancreatic (reținerea de la ingestia alimentelor)
— *Următoarele 2—3 zile:* — ceai
— pîine prăjită
— mucilagii
— *Următoarele 4—5 zile:* — evitarea stimulatorilor pancreatici
— regim fără lipide
— sărac în proteine
— bogat în glucide
— *Următoarele 7—10 zile :* — se adaugă proteinele în cantitate mică
— se dau 30—40 g lipide
— *După 14—21 zile:* — se poate încerca trecerea spre alimentația normală (dacă s-au normalizat testele și au dispărut manifestările subiective).

REGIMUL CU SODIU CALCULAT

I. Aport de aproximativ 0,2 g clorură de sodiu pe zi

Lapte și produse lactate: — Lapte desodat (500 ml/zi); brînză desodată
Carne și pește: — Orice carne proaspătă (cca 140 g/zi) preparată fără sare
   — Peştele alb de apă dulce (ştiuca, păstrăvul).
   — Organe: numai inima
   — *Interzise:* cărnurile sărate afumate, peştele sau pasărea congelate, fileuri, peştele de mare.
Ouă: —
Pîine: — permisă numai cea fără sare, praf de copt sau ou.
Făinoase: — orez, grîu, griş, spaghete, macaroane fără sare, fierte fără sare ca budinci, terciuri.
Legume: — permise ca supe de legume, fierte ca pireuri, crude sau ca sucuri de legume, toate preparate fără sare.
   — *Interzise:* — sfecla, ţelina, păpădia, varza creaţă, boabele uscate, conopida, varza de Bruxelles, cartofii, fasolea uscată, ridichile.
Fructe: — permise toate crude sau preparate (inclusiv nucile şi alunele nesărate)
   — *Interzise:* cele care produc meteorism (mere crude, pepene).
Dulciuri: — gelatine din alimentele permise, tarte cu fructele permise, gemuri, peltea marmelade (preparate fără conservant), zahăr, miere, ciocolată, cacao.
Grăsimi: — unt nesărat, ulei.
Băuturi: — lapte desodat, cafea, cacao cu apă, ceaiuri, sucuri de fructe și de legume permise.
Sodiu: — aprox. 0,2 g NaCl/zi.
Vitamine: — se vor completa parenteral (mai ales vitamina B_2)
Condimente: — permise aromatele, oţetul (moderat).
Supe: — supe de legume, preparate fără sare.
Sosuri: — sosuri de legume preparate fără sare (intezise cele cu sarea și rîntaș)
Orar mese: — 5—6 mese pe zi

—

REGIMUL CU SODIU CALCULAT

II. Aport de aproximativ 0,4—0,8 g clorură de sodiu pe zi:

Lapte și produse lactate: — Lapte desodat (500 ml/zi).
Carne și pește: — Orice carne proaspătă (150 g/zi) preparată fără sare
   — Peştele alb de apă dulce (ştiucă, păstrăv), scoici proaspete
   — Organe: numai inima
   — Interzise: cărnurile sărate, afumate, peştele sau pasărea congelate, fileuri sau peştele de mare.

Ouă: —
Pîine: — permisă numai cea fără sare, praf de copt sau ou
Făinoase: — orez, grîu, griş, spaghete, macaroane fără sare, cereale fierte fără sare sau ou.
Legume: — permise ca supe de legume fără sare, crude sau sucuri de legume fără sare;
   — *Interzise:* sfecla, ţelina, păpădia, varza creaţă, conopida, varza de Bruxelles, castraveţi, guliile, ceapa, usturoiul, fasolea uscată, mazărea uscată, ciupercile, ridichiile, varza acră cu sare.
Fructe: — permise toate fierte, crude sau ca sucuri.
   — Interzise cele care produc meteorism (mere crude, pepene).

Dulciuri: — gelatine, îngheţate sau tarte de fructe, clătite, budinci, zahăr, miere, gem peltea, ciocolată, cacao.
Grăsimi: — unt nesărat, ulei, smîntînă (200 g/zi).
Băuturi: — lapte desodat, ceaiuri, sucuri de fructe şi legume, cafea, cacao cu apă, băuturi gazoase (250 ml/zi).
Sodiu: — aprox. 0,4—0,8 g NaCl pe zi.
Vitamine: — Se vor suplimenta prin administrări parenterale (B_2, PP).
Condimente: — permise aromatele, oţetul (moderat)
Supe: — supe creme din legumele permise sau cu laptele permis.
Sosuri: — sos alb nesărat cu laptele permis sau sosuri de legume permise.
Orar mese: — 5—6 mese pe zi.

INDICAŢII SPECIALE: — dieta este săracă în Fe, de aceea se vor administra preparate de Fe parenteral.

REGIMUL CU SODIU CALCULAT

III. Aport de aproximativ 2 g clorură de sodiu pe zi

Lapte şi produse lactate: — Lapte integral, băuturi lactate, brînză de vaci, brînză topită.
Carne şi peşte: — Permise orice carne, peşte sau pasăre proaspete.
— Interzise: cărnurile sărate, sau afumate, conservele de carne nedietetice.
Ouă: —
Pîine: — permisă orice pîine (se preferă cea integrală sau îmbogăţită).
Făinoase: — toate cerealele, paste făinoase de casă, macaroane spaghete din comerţ, orez.
Legume: — permise toate cu excepţia legumelor sărate, verzei acre, murăturilor, boabelor uscate, conopidei, verzei de Bruxelles, castraveţilor, guliilor, cepei, usturoiului, ridichilor.
Fructe: — Permise toate ca sucuri, fierte, crude.
— Se vor evita cele care produc meteorism (merele crude, pepenele).
Dulciuri: — gelatine, îngheţate, tarte de fructe, clătite, budinci, zahăr (inclusiv zahărul ars), miere, peltea, ciocolată, cacao.
Grăsimi: — unt, ulei, smîntînă, margarină.
Băuturi: — Lapte, ceaiuri, sucuri de fructe şi legume, cafea, cacao, băuturi gazoase (250 ml).
Sodiu: — aprox. 2 g pe zi.
Vitamine: — Se vor suplimenta parenteral (eventual).
Condimente: — Permise aromatele, oţetul (cu moderaţie).
Supe: — Supe creme de legume, supe de legume, preparate fără sare.
Sosuri: — Sos alb nesărat din laptele permis, sosuri de legume permise.
Orar mese: — 5—6 mese pe zi.

INDICAŢII SPECIALE: — Se prepară cît mai variat şi pe cît posibil condimentate (cele permise) pentru a înlătura pe cît posibil dezavantajul lipsei de sare.

REGIMUL DESODAT (KEMPNER) (orez, fructe, zahăr, vitamine).

Caracteristicile dietei: — 2 000 calorii

— 20 g proteine
— 5 g lipide
— 420—570 g glucide
— 150 mg Na; 200 mg Cl.

Dimineața: — 60—90 g orez fiert, îndulcit cu zahăr sau miere
— un măr copt
— 2/3 pahar suc de fructe
Ora 10: — 1/2 pahar suc de portocale, o portocală, struguri.
Ora 13: (prînz) — 60—90 g orez fiert, cu zahăr
— 1/2 pahar suc de portocale, de mere etc.
— 6 felii de măr, stafide, o felie de ananas, o banană sau un cartof.
Ora 16: — un măr, un cartof sau o piersică (sau prune uscate)
— 1/2 pahar de suc de fructe.
Seara: — 60—90 g orez cu fructe, caise, grepfruit, portocale, smochine.
— 1/2 pahar de suc de fructe.
La culcare: — 1/2 pahar de suc de fructe.

ADAPTAREA ROMÂNEASCĂ A REGIMULUI KEMPNER (după Pavel)

Varianta I	*Varianta II*
250 g orez crud (fiert) Fructe Zahăr și alte dulciuri concentrate *Legume sărace în sodiu:* salată verde, mărar, cartofi, roșii, morcovi, ceapă, verde, ciuperci, mazăre verde etc.	250 g orez crud (fiert) Fructe Zahăr *Legume sărace în sodiu* *Alimente ce conțin proteine animale* (brînză desodată, carne fiartă în cantitate limitată) aduc 40 g prot. Ulei 50 g.
aduce: — 120 mg Na — 20 g proteine (orez, legume, fructe) — fără grăsimi	aduce: — 200 mg Na — 40 g proteine (carne, brînză desodată, orez). — 50 g ulei.

REGIMUL POTASIC

Indicațiile dietei: — spolieri digestive (diaree, gastro-enterite, colite, stenoză pilorică)
— nefropatii cronice
— corticoterapie prelungită; hipercorticism
— decompensări cardiace; HTA; edeme mari.

Caracteristicile dietei: — HIPOCALORICĂ
— NORMOGLUCIDICĂ
— HIPOLIPIDICĂ
— HIPOPROTEICĂ
— HIPOSODATA

Lapte și produse lactate: — Lapte integral, lapte praf, brînză de vaci.
Carne și pește: — Carne (fiartă, cuptor), tocată (perișoare dietetice).
Ouă: — un ou moale sau omletă preparată dietetic
Pîine: — pîine albă fără sare.
Făinoase: — orez, amidon
Legume: — morcovi, ridichi, cartofi, pătlăgele roșii, salată verde, castraveți, ciuperci, fasole albă uscată, linte, mazăre (cele verzi crude sau preparate în pireuri).
Fructe: — mere, coacăze, stafide, prune, curmale, smochine, fructe uscate (caise) sucuri de fructe.
Dulciuri: — chisel de lapte, orez cu lapte, zahăr, jeleuri.
Grăsimi: — unt, smîntînă.
Băuturi: — lapte, ceai de măceș, sucuri de fructe.
Sodiu: — după prescripția medicului.
Vitamine: — din sucurile de fructe și legume.
Condimente: — permise aromatele, vanilina.
Supe: — supe de legume, supe-creme de legume, supe de cartofi, supe mucilaginoase, supe de făinoase.

Sosuri: — dietetice.
Orar mese: — 5—6 mese pe zi.

INDICAȚII SPECIALE: — Se poate da drojdie de bere uscată (conține o cantitate mare de potasiu).
— Se va urmări periodic kaliemia (mai ales dacă se dau concomitent săruri de potasiu).
— Se va avea în vedere cantitatea de NaCl din rația pentru rap. Na/K.

REGIMUL ALCALINIZANT

Lapte și produse lactate: — Permis laptele simplu sau în preparate.
Carne și pește: —
Ouă: —
Pîine: — prmisă (în cantitate mică).
Făinoase: —
Legume: — Morcovi, conopidă, țelină, cartofi, sparanghel, bob, sfeclă, varză mazăre uscată, ridichi, gulii, salată verde (de preferință fierte în aburi).
Fructe: — mere, migdale, banane, lămîie, portocale, piersici, stafide, pepene, castane.
Dulciuri: — zahăr, dulceață, miere, biscuiți.
Grăsimi: — unt.
Băuturi: — ceai, cafea, lapte, suc de fructe, bulion de legume
Sodiu: — normal
Vitamine: — din fructe și legume.
Condimente: —
Supe: — bulion de legume.
Sosuri: —
Orar mese: 5—6 mese

INDICAȚII SPECIALE: — Se va ține seama de faptul că acest regim fiind carențat în proteine nu va fi indicat mult timp.

REGIMUL ACIDIFIANT

Lapte și produse lactate: —
Carne și pește: — carne de vacă slabă, de pasăre, de porc slab, de iepure de casă, de vițel
— pește (știucă)
— mezeluri.
Ouă: — ouă fierte sau în preparate.
Pîine: — pîine neagră sau albă.
Făinoase: — orez, griș, fulgi de ovăz (ca budinci, spume etc.), cerealele.
Legume: — permise.
Fructe: — prunele, citricele, arahidele
Dulciuri: — ciocolata, tartă cu prune, preparate de casă, budinci.
Grăsimi: — unt, smîntîna.
Băuturi: — ceai, cacao, bulion de carne
Sodiu: — în cantitate limitată
Vitamine: — din fructele și legumele permise
Condimente: —
Supe: — bulionul de carne
Sosuri: —
Orar mese: — 5 mese pe zi.

REGIMUL ÎN HIPERURICEMII (GUTA)* ÎN LITIAZA RENALĂ URICĂ

Scopul prescrierii: — scăderea hiperuricemiei
— scăderea hiperuraturiei.

Caracteristicile regimului: — HIPOCALORIC
— HIPOPROTIDIC (HIPOPURINIC)
— HIPOLIPIDIC
— NORMOGLUCIDIC
— HIPOSODAT
— CU LICHIDE ÎN CANTITATE CRESCUTĂ
— ALCALINIZANT
— BOGAT ÎN REZIDUURI

Lapte şi derivate: — permise laptele, brînzeturile nesărate.
Carne şi peşte: — permise în cantităţi reduse (100 g/zi) carnea şi peştele fierte (de 3—4 ori pe săptămînă).
— se exclud alimentele bogate în purine; viscere, creier, momiţe, scrumbii, sardele, heringi, anchois.
Ouă: — un ou la 2 zile.
Pîine: — albă
Făinoase: — permise toate
Legume: — permise cele verzi, sau fierte ca supe-creme de legume, pireuri (fierte fără grăsime).
— *Interzise:* fasolea, bobul, lintea, mazărea, spanacul, ciupercile, sparanghelul, varza, conopida
Fructe: — permise toate (crude sau în compoturi)
— excluse cele oleaginoase (nuci, alune, migdale)
Dulciuri: — miere, aluaturile preparate fără grăsime, gelatine din fructele permise
— excluse: ciocolata, patiseria pe bază de creme şi foitaje
Grăsimi: — permise în cantitate redusă (la mîncare)
Băuturi: — sucuri de fructe, ape alcaline, lapte degresat (se va asigura un aport de 2—3 l lichide pe zi)
— *Interzise:* băuturi alcoolice, ceaiul, cafeaua, cacaoa
Sodiu: — în cantitate redusă (după prescripţia medicului)
Vitamine: — din fructe şi legumele permise
Condimente: — oţet, lămîie, foi de dafin (în general permise aromatele)
— interzise picantele
Supe: — supe-creme de legume, supe de făinoase, supe de legume acrite cu lămîie
Sosuri: —
Orar mese: — 4—5 mese pe zi

INDICAŢII SPECIALE:

* *în puseu acut (primele 48 ore):* regimul va fi compus din orez, paste făinoase supe-creme de legume, pireuri, preparate fără grăsimi (din legume fierte, fructe.)
— Felurile de mîncare vor fi pregătite cît mai simplu fără sare şi grăsimi

REGIMUL ÎN LITIAZA OXALICĂ

Scopul prescrierii: — Excluderea alimentelor oxalofore şi a celor oxaligene.

Caracteristicile regimului: — HIPO(NORMO)CALORIC
— HIPOGLUCIDIC
— HIPOLIPIDIC
— HIPERPROTIDIC
ACIDIFIANT
— BOGAT ÎN LICHIDE

Lapte și produse lactate: — se permit brînzeturile.
Carne și pește: — carne de vacă slabă, de pasăre, de porc slab, de iepure de casă, de vițel
— pește slab, proaspăt
— șuncă slabă.
Ouă: — permise cu moderație
Pîine: — permisă.
Făinoase: — orez, griș, fulgi de ovăz (în cantitate redusă).
Legume: — permise: conopidă, castraveți, mazăre, ridichi, varză albă, linte, ciuperci, salată verde
— intezise: spanac, sparanghel, rubarbă, ștevie; se vor reduce cele care conțin celuloză greu digestibilă.
Fructe: — mere, pere, piersici, caise, struguri, coarne, gutui
— se exclud; smochinele, banane, agrișe.
Dulciuri: — se vor evita alimentele fermentescibile
— excluse: ciocolata, cacaoa.
Grăsimi: — permise în cantitate redusă (unt, frișcă).
Băuturi: — se vor da în cantitate crescută (cura de diureză); 1,5—2 l zi (250—3 00 ml seara înainte de culcare)
— se vor evita apele alcaline, ceaiul, cacaoa, apele bogate în Ca, sucurile de fructe.
Sodiu: — în cantitate limitată.
Vitamine: — din fructele și legumele permise
Condimente: — vanilie.
Supe: — bulionul de carne
Sosuri: — permise cele preparate dietetic.
Orar mese: — 5 mese pe zi.

INDICAȚII SPECIALE: — regimul acidifiant se va verifica din timp în timp, pentru a menține ph-ul urinar în jurul val. 6—6.5.

REGIMUL ÎN LITIAZA FOSFATICĂ

Scopul prescrierii: — limitarea alimentelor bogate în Ca și P
— regim acidifiant
— excluderea excitantelor SN
— excluderea alimentelor care măresc secreția gastrică (în caz de hiperaciditate).

Caracteristicile regimului: — HIPO(NORMO)CALORIC
— HIPOLIPIDIC
— HIPERPROTIDIC
— NORMOGLUCIDIC
— ACIDIFIANT
— BOGAT ÎN LICHIDE

Lapte și produse lactate: — se vor limita (datorită aportului de Ca).
Carne și pește: — carne fiartă și pește
— mezeluri
— excluse: heringii sardelele, thonul.
Ouă: —
Pîine: — pîine albă.
Făinoase: — permise toate
Legume: — permise cele care conțin puțin Ca și aduc puține valențe alcaline (varză de Bruxelles, dovleac, mazăre, sparanghel).
— Excluse: leguminoasele uscate, legumele verzi care aduc valențe alcaline.
Fructe: — coacăze, mere acre (în cantitate limitată).
— excluse: nucile, alunele (în general cele oleaginoase).
Dulciuri: — zahăr, chisel de coacăze roșii, biscuiți, diverse aluaturi
— exclusă ciocolata.
Grăsimi: — permise în cantitate moderată (unt, ulei).
Băuturi: — permise în cantitate crescută cu evitarea apelor alcaline, a celor bogate în Ca; interzis alcoolul.

Sodiu: — normal.

Vitamine: — Se vor da alimente bogate în vitaminele A și D și complexul B; unt, untură de pește, drojdie de bere.

Condimente: — interzise mai ales picantele.

Supe: — supele de făinoase, bulionul de carne, supe din legumele permise.

Sosuri: — permise cele preparate dietetic.

Orar mese: — 5 mese pe zi.

REGIMUL SCHMIDT — STRASSBURGER

(Pentru proba de digestie)

Durata: 3 zile

Dimineața: ora 8— 1/2 l lapte, ceai, cacao sau 1/2 l lapte cu 50 g pesmeți, pîine cu unt sau un ou moale.

Ora 10: — 1/2 l supă de ovăz strecurată (40 g fulgi de ovăz + 10 g unt + 200 ml lapte + 300 ml apă + 1 ou + sare).

Prînz: ora 12 — 125 g carne tocată, friptă numai superficial (rămînînd crudă la mijloc) sau înăbușită
— 20 g unt
— 250 g pireu de cartofi (cu 100 ml lapte + 10 g unt + sare).

Ora 16: — 1/2 l lapte
— pîine cu unt (sau 50 g pesmeți).

Seara: ora 20 — 1/2 l supă de ovăz strecurată (sau 1/2 l lapte + pîine cu unt).

Prînzul de probă Gaultier

Durata: — 3 zile

Compoziția: — 500 g lapte
— 100 g pîine
— 50 g unt
— 100 g carne de vacă
— 200 g cartofi

REGIMUL CU CANTITATEA DE CALCIU CALCULAT

Regimul Snapper

Normal: se elimină peste 0,2 g Ca/zi

— 3 ouă
— 3 portocale (amare)
— 100 g orez (uscat) fiert în apă
— 6 pesmeți
— 60 g unt
— 100 g lichid.

Regimul Albright

Dimineața: — zeamă de portocale (un pahar mic)
— orez fiert (o porție)
— 4 biscuiți
— margarină (lipsită de vitamine și minerale)
— 3 felii de slănină (60—90 g)
— cafea sau ceai

Prînz: — carne slabă
— un cartof mijlociu
— griş fiert (o porţie)
— 4 biscuiţi
— un măr (100 g)
— condimente
— zahăr

Seara: — macaroane fierte (o porţie)
— suc de roşii
— 4 biscuiţi
— margarină
— un măr fără coajă
— ceai sau cafea
— sare, piper
— zahăr

Regimul trebuie urmat o săptămînă. Conţine aprox. 0,140 g calciu. Eliminarea unei cantităţi de calciu prin urină de 0,200 g sau mai mult reprezintă indiciul unei calciurii crescute.

REGIMURILE DE ELIMINARE (ROWE) (ÎN ALERGIA ALIMENTARĂ)

Regimul 1

(fără cereale)
orez
tapioca
lăptuci
gulie
spanac
cartofi
dulceaţă
morcovi
miel
lămîie
struguri
pere
zahăr
ulei de măsline
sare
gelatină
sirop de arţar
vanilie
drojdie

Regimul 2

(fără lapte)
porumb
pîine de secară
sfeclă
dovleac
piersici
caise
prune uscate
zahăr (trestie)
ulei de porumb
sare
gelatină
oţet alb
extract de vanilie
bicarbonat

Regimul 3

(fără legume verzi)
tapioca
cartofi
pîine de soia
roşii
morcovi
bob
mazăre
carne de vită
slănină
lămîie
struguri
piersici
caise
zahăr (de trestie)
ulei de soia
gelatină
sare
sirop de zahăr de trestie
bicarbonat
sifon

Regimul 4

(fără fructe)
lapte
tapioca
zahăr (de trestie)

REGIMURILE DE ELIMINARE—ROWE (ALERGIA ALIMENTARĂ)

	Regimul 1	Regimul 2	Regimul 3	Regimul 4	Regimul 5
Lapte					2 1/2 l lapte cu zahăr
Carne şi peşte	Berbec	Vacă, viţel	Slănină, şuncă, pui	Peşte diferit	

	Regimul 1	Regimul 2	Regimul 3	Regimul 4	Regimul 5
Cereale:	Orez	Mălai sau mămăligă	Secară Tapioca	Făină de grîu	
Pîine:	de orez	de mălai	de secară	de făină, de grîu	
Legume:	spanac morcovi fasole verde andive lăptuci	varză salată conopidă anghinare	fasole uscată linte mazăre	cartofi	
Ouă:				ou	
Fructe:	Pere Mere Lămîi Smochine Castane	Banane Nuci Alune Migdale	Coacăze Cireşe Fragi	Caise Piersici Struguri	
Diverse:	Sare Zahăr	Sare Zahăr	Zahăr Sare Ulei de arahide	Zahăr Sare Unt	

9. BOLILE REUMATICE

Prof. dr. doc. V. CIOBANU, dr. I. URSEANU

Bolile reumatice cuprind, într-un sens mai larg, suferinţele articulaţiilor, ţesuturilor periarticulare şi organelor derivate din mezenchim. Procesul patologic care conduce la boală, a cărei manifestare clinică dominantă este durerea, cunoaşte în principal două căi: inflamaţia activă şi degenerescenţa calitativă a structurilor articulare.

Organul ţintă al reumatismelor inflamatorii este în primul rînd membrana sinovială. În reumatismul degenerativ organul afectat primar este cartilajul diartrodial.

Plecînd de la acest concept şi ţinînd cont de lacunele actuale în precizarea etiologiei bolilor reumatice se acceptă în prezent o clasificare anatomo-patogeno-clinică.

Pentru studiul actual am adoptat, adăugită, clasificarea din 1963 a Comisiei superioare a Academiei R.S.R. şi M.S.P.S. (Comisia superioară a reumatismului).

I. Boli reumatismale articulare şi viscerale cu caracter inflamator:
   1. Reumatismul articular acut.
   2. Reumatismul articular secundar infecţios.
   3. Poliartrita reumatoidă
      — a adultului,
      — a copilului (inclusiv boala Still).
   4. Spondilartrita anchilopoietică.
   5. Sindromul Reiter.

II. Boli reumatismale articulare cu caracter degenerativ:
   1. Artroze, poliartroze.
   2. Discartroze.

III. Boli reumatismale abarticulare cu caracter inflamator sau degenerativ:
   1. Mialgii, miozite, polimialgia reumatică.
   2. Tendinite, tenosinovite.
   3. Bursite.
   4. Fibrozite.

5. Condrite.
6. Periartrite.
7. Sindromul tunelului carpian și sindromul de tunel tarsian.

IV. Manifestări articulare de tip reumatic în alte boli:

1. Colagenoze:
    - lupus eritematos sistemic
    - sclerodermie sistemică progresivă
    - dermatomiozită
    - poliarterita și arterite necrozante.
2. Artrite alergice (reumatismul palindromic).
3. Boli dismetabolice:
    - guta articulară
    - condrocalcinoza articulară
    - alcaptonuria
    - hemocromatoza
    - amiloidoza.
4. Boli endocrine:
    - hiperparatiroidismul
    - acromegalia
    - hipotiroidia.
5. Poliartrita psoriazică.
6. Sindromul Sjőgren.
7. Boli digestive:
    - rectocolita ulcerohemoragică
    - boala Whipple
    - enterita regională Crohn.
8. Purpura reumatoidă Henoch-Schőnlein.
9. Boli de sistem:
    - sarcoidoza.
10. Hemopatii:
    - hemofilia
    - agamaglobulinemia
    - boala Gaucher.
11. Artropatii neuropatice:
    - tabetice
    - siringomielia
    - sindromul umăr-mînă.
12. Osteocondropatii:
    - osteoartropatia hipertrofică
    - osteocondrita juvenilă
    - sindromul Tietze.
13. Sinovita hemopigmentară viloasă.
14. Sindromul Behçet.

Tumorile articulare (sinovioame, metastaze articulare), artritele septice și traumatice sînt afecțiuni articulare neîncadrabile în sfera bolilor reumatismale.

Din clasificarea prezentată reiese în mod clar împărțirea esențială a bolilor reumatice în inflamatorii și degenerative.

9.1. INFLAMAȚIA REUMATISMALĂ

Baze etiologice. Dintre structurile articulare, membrana sinovială este locul de debut și perpetuare a procesului inflamator declanșat de un factor inițiator, de obicei necunoscut. Etiologia inflamației reumatismale, cu excepția reumatismului articular acut (Bouillaud), este încă ipotetică. După suspicionarea unor bacterii (streptococ, *pasteurellae*, bacili difteroizi) a căror prezență în lichidul sau membrana sinovială nu a putut fi confirmată cu regularitate de mai mulți autori, se acordă în ultimii ani un interes crescut izolării unor agenți din grupul micoplasmelor (Bartholomew — 1965; Williams — 1970).

În prezent virusurile revin pe primul plan. Au fost evidențiate structuri virale în citoplasma sinoviocitelor provenind de la bolnavi cu poliartrită reumatoidă și în celulele glomerulare ale pacienților cu lupus eritematos sistemic (Gyorkey — 1972). Culturile de sinoviocite nu pot fi infectate cu virus rubeolic (Groyzel și Beck — 1970) sau virus Newcastle (Smith și Hamerman — 1968). A fost semnalată prezența antigenului Australia în lichidul sinovial al artritelor ce proced hepatita virală (Alpert) și în sîngele bolnavilor cu poliarterită nodoasă prezentînd artrite (Gocke).

În secrețiile uretrale și lichidul articular din sindromul Reiter au fost izolate bedsonii a căror prezență a fost evidențiată și prin metode indirecte imunologice. Se semnalează un titru crescut de inhibare a migrării macrofagelor la bolnavii cu spondilartrită anchilopoietică folosind antigen bedsonian

Baze patogenice. Inflamația reumatismală ar fi deci rezultatul infecției directe a membranei sinoviale cu un agent viral sau din grupul micoplasmelor. Pe de altă parte infecția, cantonată imprecis, poate declanșa, într-un organism cu sistem imunocompetent particular dereglat, inflamația imunologică în membranele sinoviale sau în structurile conjunctive ale viscerelor.

Acest tip de inflamație presupune în primul rînd o toleranță imunologică a gazdei pentru agentul infecțios, fapt ce conduce la infecție cronică, persistentă, care acționează ca un stimul antigenic continuu al sistemului imunocompetent (acțiune de tip adjuvant). Această toleranță ar putea ține de perturbarea primei faze a răspunsului imun, recunoașterea și obținerea informației antigenice, care implică macrofagele și limfocitele timodependente.

În etapele următoare ale dezechilibrului imun, față de structurile antigenice ale agentului infecțios, limfocitele efectoare secretă în exces anticorpi sau reacționează patologic în cadrul hipersensibilității tardive (limfokine).

În această etapă a cunoștințelor noastre există următoarele ipoteze patogenice privind declanșarea inflamației imunologice în cadrul reumatismelor inflamatorii și artritelor din cadrul colagenozelor:

— prezența și persistența virusului sau micoplasmei în țesutul sinovial, prin toleranță a primei faze a răspunsului imun, cuplată cu hiperreacția fazei ulterioare — efectoare a acesteia; aceste mecanisme duc la apariția complexelor imune ce inițiază inflamația enzimatică;

— proces autoimun, în care autoantigenul este IgG proprie, sau colagenul, alterate sau nu prin catabolismul fiziologic, iar răspunsul imun este fie mediat prin autoanticorpii de tip Ig M, IgG, IgA, fie prin hipersensibilitatea de tip tardiv;

— persistența unei infecții cronice, recidivante (tip „de focar") cu germeni ai căror determinanți antigenici, asemănători cu cei aparținînd structurilor substanței fundamentale conjunctive din sinovială, pleură sau miocard („*cross-antigens*") derutează sistemul imunocompetent care secretă anticorpi ce se fixează pe antigenii proprii, declanșînd inflamația;

— tulburarea gravă a metabolismului celulelor conjunctive, congenitală sau cîștigată prin infecții, factori fizici etc.; acestea secretă fibre și substanță fundamentală de calitate modificată, ce devine stimul antigenic local și factor de activare a sistemelor flogogene locale.

Procesul imunopatogen este, de fapt, fie un răspuns hiperactiv, fie o comportare patologică a elementelor celulare ale sistemului imunocompetent.

Inflamația este apoi inițiată și întreținută prin următoarele mecanisme:

— anafilaxie;
— citoliză prin inactivare;
— complexe imune „toxice";
— imunitate celulară.

Anafilaxia constă în interacțiunea antigenului (alergen în acest caz) cu anticorpul din grupul Ig E (reagine). Acest anticorp fixat în membrana mastocitelor perivasculare se combină cu antigenul și determină prin modificarea permeabilității membranelor eliberarea aminelor vasoactive (histamină, serotonină). Acestea produc o inflamație locală aproape acelulară, de scurtă durată. Mecanismul descris este întîlnit în artritele alergice determinate de droguri (fenobarbital) sau în reumatismul palindromic (alergen necunoscut).

Citoliza prin anticorpi este tipic reprezentată în anemia hemolitică autoimună. Aici antigenul se află în membrana eritrocitară. Anticorpul (Ig G) fixat pe determinantul antigenic modifică proprietățile membranei și celula se autodistruge. Acest mecanism se întîlnește, asociat, în lupusul eritematos sistemic, boală cu cel mai larg spectru de anticorpi.

Inactivarea unor substanțe circulante sanguine devenite stimuli antigenici (insulina, globulina antihemofilică, factorul intrinsec, enzime) se face prin cuplare cu anticorpi care blochează și situsul activ al moleculei.

Complexele imune „toxice" atît în circulație cît, mai ales, în țesuturi, formează microprecipitate (aglomerări cu greutate moleculară și talie foarte mare), care obstruează vasele mici, sau sînt preluate de macrofage. Formarea acestor complexe determină cuplarea și activarea secvențială a sistemului complementului seric. Acest sistem activat declanșează alte mecanisme flogogene, mai importante fiind:

— aglomerara și stimularea leucocitelor în focarul inflamat prin acțiunea C_{5a}, C_{5b},C_6, C_7;
— favorizareea imunocitoaderenței C_{3b};
— eliberarea histaminei macrocitare C_{3a}, C_{5a};
— liză celulară și eliberare de enzime lizozomale proteolitice C_{5b}, $C_{6,\,7,\,8,\,9}$.

Complexele imune fagocitate în macrofage de tip „ragocite" determină fragilizarea membranelor lizozomale urmată de deversarea enzimelor litice în celulă (distrugere) și în țesutul din jur.

Acestea declanșează inflamația enzimatică pe următoarele căi:

— hidroliza proteoglicanilor, glucozaminoglicanilor și fibrelor conjunctive în focar, avînd drept consecință modificări structurale (de pH, de tinctorialitate), de structuri antigenice noi; acest mecanism stă la baza distrugerii țesuturilor periartriculare prin panus sinovial;

— alterarea structurii pereţilor vasculari, urmată de creşterea permeabilităţii, exsudare de plasmă etc.;

— activarea factorului Hagemann (XII), de la care pleacă alte verigi patogenice;

— activarea fibrinolizei;

— activarea sistemului complementului seric.

La rîndul său, factorul Hagemann (XII) activat este responsabil de declanşarea în cerc vicios a unor mecanisme direct inflamatorii:

— aglutinarea, agregarea şi distrugerea plachetelor sanguine cu eliberare de serotonină vasoactivă;

— apariţia fibrinei ce poate fi fagocitată de macrofagele intra- şi perivasculare;

— activarea kalicreinogenului ce determină apariţia bradikininei cu rol flogistic şi algogen;

— activarea plasminogenului;

— activarea sistemului complementului seric.

Aceste mecanisme interdependente şi intricate, o dată declanşate se pot autoperpetua iar un nou stimul reprezentat de noi complexe imune „toxice determină o exacerbare a inflamaţiei (puseurile evolutive) (fig. 9.1).

Pentru apariţia unor complexe imune „toxice" este necesară o anumită proporţie de antigen şi anticorpi ce depăşeşte capacitatea de „drenaj" a sistemului reticulohistiocitar.

Acest mecanism joacă un rol major în patogenia poliartritei reumatoide, glomerulitei lupice, unor poliarterite, artritei sclerodermice, artritei psoriazice etc.

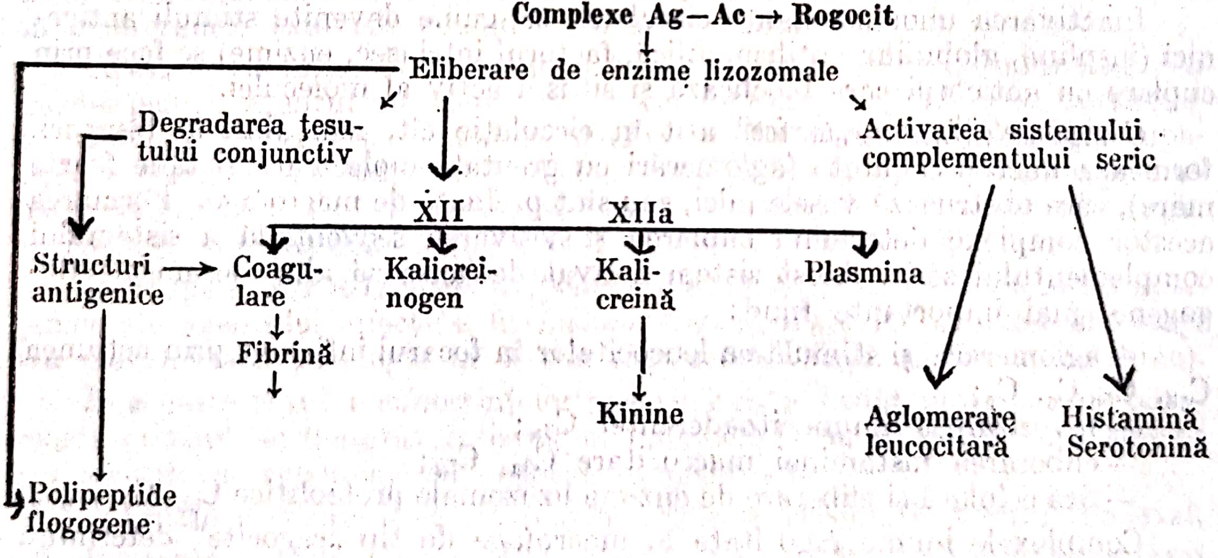

Complexe Ag—Ac → Rogocit
Eliberare de enzime lizozomale
Degradarea ţesutului conjunctiv
Activarea sistemului complementului seric
XII
XIIa
Structuri antigenice
Coagulare
Kalicreinogen
Kalicreină
Plasmina
Fibrină
Kinine
Aglomerare leucocitară
Histamină Serotonină
Polipeptide flogogene

Fig. 9.1. — **Mecanismele inflamaţiei enzimatice.**

Imunitatea celulară (hipersensibilitatea tardivă) devine patogenă printr-o reacţie limfocitară excesivă la antigen.

Limfocitul stimulat de antigen, după ce a trecut prin stadiul de imunoblast dă naştere unei linii de celule limfocitare efectoare care infiltrează cîmpul inflamat. Aceste limfocite de tip timodependent (Killer = K) secretă o serie de substanțe active numite limfokine. Limfokinele au următoarele acțiuni:

— chimiotactism pentru leucocite, care invadează focarul tisular inflamat, producînd inflamația enzimatică;

— inhibarea migrării, aglutinarea și activarea macrofagelor, care încorporează antigenul, eliberînd enzime lizozomale;

— interferon —like;

— creșterea permeabilității capilare (*Lymph node permeability factor*);

— efect citotoxic direct;

— acțiune mitogenă pe limfocitele din jur, determinînd perpetuarea apariției imunoblaștilor și a limfocitelor memoratoare, cu rol crescut în răspunsul secundar la un nou contact cu antigenul. Mecanismul descris a fost evidențiat în tiroidita autoimună Hashimoto, fiind intens prezent și în poliartrita reumatoidă, sclerodermia difuză, panarterita nodoasă, sindromul Sjögren, dermatomiozită.

Inflamația reumatismală declanșată prin unul din mecanismele citate debutează în membrana sinovială prin alterări inițiale ale substanței fundamentale conjunctive, ale vaselor mici capilare, ale sinoviocitelor. Apar modificări de tinctorialitate a substanței fundamentale, depunere de fibrinoid, focare de necroză fibrinoidă în interstițiu.

În jurul focarelor de necroză fibrinoidă, de alterare a substanței conjunctive și în jurul vaselor apare infiltratul limfoplasmocitar. Acesta se dispune difuz (ca în PR), în noduli (exemplu: nodulul Aschoff), în manșoane perivasculare (spondilartrite), sau în noduli incluși în peretele vaselor arteriale mijlocii (poliarterită).

Infiltratul limfocitar cuprinde și alte celule mononucleare cu rol de macrofage, unele luînd aspectul unor celule particulare, de dimensiuni neobișnuite (celule gigante în unele arterite).

Se produce totodată o poliferare focală a celulelor sinoviale cu rol macrofagic (sinoviocitele A), mai evidentă în PR.

În etapa următoare intervin mecanismele reparatoare, mediate în principal de fibroblaști, care secretă fibre conjunctive cu rol cicatrizant. În inflamația cronică reumatismală, evoluînd prin puseuri evolutive (cum întîlnim în PR, artritele din colagenoze, spondilartrita anchilozantă, reumatismul psoriazic), tabloul histopatologic cuprinde focare de inflamație activă, alternînd cu focare de cicatrizare.

În reumatismele deformante, sinoviala se constituie într-un panus invadant care înaintează într-un „front enzimatic" spre structurile vecine: cartilajul diartrodial, oase, capsula articulară, tendoane. Cicatricele vicioase formate determină devierea, deformarea și anchiloza articulațiilor și segmentelor osoase afectate de boala reumatismală (tipic în PR).

Inflamația reumatismală apare astfel ca un proces complex, cu verigi patogenice multiple, intricate, interdependente, neavînd însă specificitate morfologică, tipurile sale de leziuni fiind întîlnite și în alte grupuri de inflamații imunologice cronice (hepatita cronică activă, ileita regională ș.a.).

Inflamația microcristalină este tipic enzimatică, cristalele de urat sodic sau pirofosfat calcic determinînd cea mai intensă (dar și pasageră) liză lizozomală, urmată de deversarea enzimelor hidrolitice în spațiul sinovial.

9.2. DEGENERESCENȚA ARTICULARĂ

În bolile reumatice degenerative, organul afectat primar este cartilajul articular diartrodial. Cu înaintarea în vîrstă, începînd de la 30 de ani, la suprafața cartilajelor articulare apar zone de tinctorialitate și pH diferite. Aceste proces aparent fiziologic se încadrează în gama largă a modalităților de îmbătrînire a organismului pe seama țesutului conjunctiv și derivatelor sale — cartilajul și osul.

În numeroase cazuri degenerarea calitativă a cartilajului artrodial îmbracă alură patologică, evoluînd spre apariția modificărilor artrozice.

Baze etiologice. Condițiile favorizante ale procesului degenerativ sînt: terenul genetic, tulburări de statică și lubrefiere articulară, diabetul zaharat, insuficiența tiroidiană, imobilizare prelungită a unei articulații, traumatisme și suprasolicitări articulare, tulburări metabolic-chimice (pirofosfați anormali).

Baze patogenice. Reumatismul degenerativ este în primul rînd o boală a condrocitului, evidențiabilă prin creșterea — într-o primă formă — a incorporării timidinei marcate și scăderea sa într-o fază tardivă. Consecința acestei tulburări este secreția unei substanțe fundamentale de proastă calitate (de tip „bătrîn"), respectiv a unor proteogliconi cu conținut redus în condroitinsulfat, semnalați ca leziune inițială la suprafața cartilagiilor articulare (Fassbender).

În acest fel hidratarea proteogliconilor de structură scade, rezistența lor la frecare și compresiune fiind compromisă (Mankin).

Rezultatul alterării rezistenței cartilajului este apariția unor arii de alterare a culorii apoi de fisurare și eliminarea unor mici fragmente în cavitatea articulară. Acestea sînt preluate de sinoviocite și fagocitate. Rezultă eliberare de enzime lizozomale în lichidul sinovial care acționează la nivelul cartilajelor diartrodiale proteolitic. Acțiunea enzimelor are drept consecință alterarea mai accentuată a cartilajelor articulare prin puseuri evolutive („de încălzire" sau activare).

Modificările calitative ale cartilajelor artrodiale produc o importantă reducere a nutriției țesutului cartilaginos care se rezolvă în mod normal prin imbibiție din lichidul sinovial și din vasele epifizelor osoase. Hidrofilia substanței fundamentale fiind redusă, imbibiția este profund afectată, condrocitele suferă din cauza hipoxiei și reducerii substanțelor nutritive.

Erodarea cartilajelor pe suprafața lor articulară determină gruparea condrocitelor spre periferia articulației în zona pericapsulară. Apar apoi calcifieri ale zonelor cartilaginoase din vecinătatea țesutului osos (osteofiții).

Bolile degenerative articulare sînt deci rezultatul unei „îmbătrîniri" precoce și patologice a țesutului cartilaginos prin afectarea metabolismului condrocitar, calității proteogliconilor de structură, nutriției locale și intervenția enzimelor sinoviale din lichidul articular. Această intervenție explică apariția proceselor de „încălzire" a artrozelor, cînd membrana sinovială este inflamată secundar. Această combinație între degenerescența cartilaginoasă și inflamarea sinovială determină pe autorii americani să numească acest grup de afecțiuni — osteoartrite (A.R.A., 1973).

9.3. ELEMENTE DE DIAGNOSTIC ÎN PRINCIPALELE BOLI REUMATISMALE

Reumatismul articular acut (RAA). Boală cronică, evoluînd prin puseuri acute recidivante, consecinţă imunoalergică a infecţiei cu streptococul beta-hemolitic grup A, RAA afectează cel mai frecvent copiii între 6—15 ani.

Patogeneza bolii este încă obscură. Determinantul antigenic capsular al streptococului este identic cu antigenii cuprinşi în muşchiul cardiac (sarcoplasma de sub sarcolema miofibrei).

Sînt secretaţi anticorpi antistreptococici care reacţionează cu structurile antigenice (*cross* Ag) miocardice articulare producînd apariţia unor infiltrate nodulare (tip Aschoff), inflamatorii şi viscerale (pleură, pericard ş.a.).

Recent se incriminează rolul toxinelor streptococice, îndeosebi streptolizina S, în fragilizarea membranelor lizozomale ale sinoviocitelor şi declanşarea inflamaţiei enzimatice sterile, Aceleaşi enzime pot activa limfocitele nespecifice (Weissmann, Taranta).

Streptocina A, bactericina streptococică se comportă litic faţă de miofibrilă datorită antigenicităţii acesteia, asemănătoare cu cea a peretelui streptococic.

Pentru diagnostic vom reda criteriile lui Jones (revizuite) adoptate de Asociaţia americană a reumatismului (ARA, 1973).

A. Manifestări majore:

1. Cardita (sufluri organice, cardiomegalie, pericardită, insuficienţă cardiacă congestivă).
2. Poliartrita migratoare cu insuficienţă funcţională totală la două sau mai multe articulaţii.
3. Coree.
4. Eritem marginat.
5. Noduli reumatici subcutanaţi.

B. Manifestări minore:

1. Antecedente de RAA.
2. Monoartrită sau artralgii.
3. Febră (>38° rectal).
4. Creşterea VSH.
5. Prezenţa proteinei „C" reactive.
6. Alungirea intervalului PR pe ECG.

C. Evidenţierea infecţiei streptococice:

1. Titrul ASLO sau altor anticorpi antistreptococici crescut.
2. Scarlatină recentă.

Prezenţa a două criterii majore, sau a unui criteriu major şi două criterii minore indică cu mare probabilitate diagnosticul de RAA. Evidenţierea infecţiei streptococice întăreşte această posibilitate.

Poliartrita reumatoidă. PR este o boală cronică inflamatorie interesînd articulaţiile diartrodiale şi unele organe bogate în ţesut mezenchimal.

Etiologia nu este precizată. Ipotetic, boala se datoreşte prezenţei unui agent infecţios în sinovială şi în organele afectate (plămîn, inimă, seroase, vase sanguine). Acesta ar fi un virus sau o micoplasmă. Evidenţierea discutabilă şi inconstantă a acestor agenţi lasă loc ipotezelor imunopatogenice.

Conform acestora, PR este o boală autoimună, stimulul autoantigenic fiind Ig G proprii, sau autoanticorpii secretaţi pentru „*cross*", antigeni aflaţi în germenii focarelor infecţioase rinofaringiene, intestinale, urinare, biliare, pulmonare.

Hamermann a imaginat un mecanism imunologic ipotetic în care virusul sau micoplasma, tolerate de un teren genetic predispus şi activate de factori adjuvanţi (traume, factori psihoendocrini) declanşează un răspuns imunologic interesînd atît hipersensibilitatea mediată celular cît şi pe cea mediată prin anticorpi. Sinovita ar fi declanşată prin activarea sistemului complementului şi intervenţia limfokinelor.

În plus, acest factor iniţial viral ar modifica metabolismul celulelor sinoviale, cu eliberare de enzime lizozomale, activarea sistemului kininic şi fibrinolizei, conducînd la sinovită invadantă.

O altă ipoteză aduce pe primul plan alterarea primară a metabolismului celulelor ţesutului conjunctiv sinovial (fibroblaşti, sinoviocite beta) cu consecinţe în calitatea fibrelor şi substanţei fundamentale secretate. De la modificarea antigenicităţii acestor structuri pleacă lanţuri patogenice imunologice.

Infecţia de focar, factorii endocrini, psihici, traumatici, fizici joacă rol favorizant, secundar, de individualizare a bolnavului şi nu a bolii.

Vom reda criteriile de diagnostic ale A.R.A. (1973) pentru poliartrita reumatoidă *(rheumatoid arthritis)*:

1. Redoare matinală.
2. Durere la cel puţin o articulaţie.
3. Tumefiere a cel puţin unei articulaţii.
4. Tumefiere sau împăstare a încă unei articulaţii, la un interval de pînă la 3 luni.
5. Tumefieri articulare simetrice metacarpofalangiene sau metatarsofalangiene (afectarea articulaţiilor interfalangiene distale nu este specifică în PR).
6. Noduli subcutanaţi la nivelul proeminenţelor osoase, juxtaarticulari sau pe suprafaţa extensorilor.
7. Modificări radiologice tipice (decalcifiere periarticulară, afectarea interliniei articulare — în stadiile incipiente).
8. Teste pozitive pentru depistarea factorului reumatoid în cel puţin două laboratoare.
9. Scăderea precipitării mucinei în lichidul sinovial.
10. Alterări histologice tipice în membrana sinovială la biopsie (hipertrofie viloasă, proliferarea sinoviocitelor bordante în palisadă, infiltrat limfoplasmocitar important, depozite de fibrină, focare de necroză).
11. Nodul reumatoid tipic histologic în nodulii subcutanaţi (zonă de necroză fibrinoidă centrală, înconjurată de macrofage în palisadă, infiltrat limfoplasmocitar în jur).

Diagnosticul se susţine în prezenţa a 5 din aceste criterii. Pentru primele 5 criterii clinice, aceste simptome trebuie să fie continue timp de 6 săptămîni.

Prezenţa a 3 criterii face probabilă PR.

La criteriile descrise adăugăm valoarea ajutătoare a examenului lichidului sinovial. Lichidul „reumatoid" este bogat în fibrină, cu celularitate peste 5 000/mm^3, cu fagocitoză peste 40/100 elemente celulare, cu activitate crescută a fosfatazelor acide şi lacticodehidrogenazei, cu activitatea complementului scăzută, în comparaţie cu cea serică normală. De asemenea, detectarea limfocitelor secretante de factor reumatoid prin tehnica „rozetei reumatoide“ este un criteriu de diagnostic precoce al PR.

Criteriile enumerate sînt utile la debutul PR.

În stadiile avansate diagnosticul clinic este ușor și se bazează pe aspectul tumefierilor simetrice, a deviațiilor cubitale ale degetelor, a deformărilor în „M“ ale falangelor, a anchilozelor vicioase. În acest stadiu însă diagnosticul devine de puțin ajutor terapiei.

Enumerăm unele forme clinice:

— forma poliarticulară tipică, seropozitivă;
— forma oligoarticulară seronegativă a bărbatului;
— formele juvenile:
    = poliartrita infantilă,
    = boala Still (anchilozantă);
— sindromul Felty (poliartrită, splenomegalie, leucopenie, adenopatii, hiperpigmentare tegumentară, afectarea precoce a stării generale);
— forma bătrînului (evoluînd pe fond artrozic).

Spondilartrita anchilopoietică (SA). Boala interesează îndeosebi adultul tînăr și afectează articulațiile sacroiliace, articulațiile interapofizare ale coloanei vertebrale, aparatul ligamentar vertebral și unele articulații periferice. Ea apare la pacienții cu o anumită particularitate genetică (frecvența mare a antigenului HLA, B_{27}) și se datorește probabil unei infecții bedsoniene (dovezi directe și indirecte).

Baze clinice. SA debutează central sau periferic. În *debuturile centrale* apar: redoare matinală în regiunea sacrolombară, stare subfebrilă, accelerarea VSH și apariția semnelor de artrită sacroiliacă uni- sau bilaterală (erodarea interliniului articular, lărgirea inițială, urmată de strîmtarea spațiului articular pînă la dispariție, osteoporoză alternînd cu osteocondensare periarticulară). Clinic, flexia ventrală este limitată, semnul Schober fiind pozitiv. În acest stadiu pot fi crescute alfa$_2$-globulinele serice, iar radiografia joncțiunii vertebrale D_{12}-L_1 poate depista primele sindesmofite.

Debutul periferic al SA este de tip monoartritic (gonartrită rezistentă la tratamentul antiinflamator curent, artrită tibiotarsiană trenantă), sau de tip talalgie persistentă.

Asocierea unei iridociclite reumatismale (întîlnită în 10—20% din cazuri) crește probabilitatea unei SA. Rareori SA poate debuta prin iridociclită (2%).

La 5% din cazuri boala determină afectare valvulară aortică (insuficiență aortică).

SA afectează precoce articulațiile costovertebrale îngreunînd dinamica ampliațiilor costale, obiectivabilă prin teste ventilatorii („restricție externă“) sau prin măsurarea expansiunii toracice (sub 3 cm) în inspir.

În formele cu debut periferic, criteriul evolutiv devine preponderent, impunîndu-se urmărirea atentă a momentului apariției leziunilor radiologice de sacroileită care semnează diagnosticul.

Formele avansate de SA sînt tipice și nu necesită nici un efort de diagnostic (anchiloza coloanei și a articulațiilor centurilor, coloana de „bambus“ radiologic, dispariția articulațiilor sacroiliace).

Sindromul Reiter (SR). SR este o boală inflamatorie acută de origine infecțioasă (bedsonii, micoplasme sau chlamidii), care se manifestă clinic prin asociația unei uretrite aseptice, artrite și conjunctivite la un bărbat tînăr.

Se acordă în ultimii ani importanță egală balanitei circinate și keratodermiei blenoragice (Ford Dyk). Mecanismele imunopatogenice sînt responsabile de perpetuarea unor forme de boală.

Articulațiile sacroiliace sînt deseori afectate. La jumătate din pacienți boala evoluează recidivant, cealaltă jumătate beneficiind de regresiune în 2—6 luni.

Artrozele, poliartrozele. Diagnosticul artrozelor izolate, sau al poliartrozelor se bazează pe examenul clinic și pe modificările radiologice. Terenul este constituit din obezitate, pilozitate redusă, diabet evoluînd de mai mulți ani, tulburări de statică articulară.

Durerea articulară apare după mobilizare, exacerbîndu-se cu efortul, spre deosebire de durerea inflamatorie care apare în timpul repausului nocturn și cedează parțial la mobilizarea matinală. Articulațiile interesate apar deformate, cu depuneri de țesut lipoid periarticular (lipartroză); mobilizarea lor activă sau pasivă provoacă crepitații.

Radiografiile articulațiilor afectate în procesul degenerativ artrozic prezintă următoarele semne: interlinia articulară indemnă, osteoporoză geodică sau difuză în epifize, osteofitoză, îngustarea spațiului articular, scleroza osului subiacent.

Semnele de laborator, în afara celor ce confirmă terenul artrozic nu au o valoare deosebită în artroze. Accelerarea VSH survine moderat, în puseurile evolutive.

Variantele clinice mai frecvente ale artrozelor sînt:
— gonartroza;
— coxartroza;
— noduli Heberdeen;
— rizartroza policelui;
— poliartrozele extremităților.

Discartrozele. Artrozele coloanei vertebrale pot fi interapofizare și intervertebrale, interesînd mai frecvent segmentele cervical și lombar.

Sindromul clinic se poate manifesta prin:
— contracturi musculare paravertebrale;
— dureri radiculare;
— afectarea circulației sanguine prin canalele vertebrale (în regiunea cervicală);
— semne de suferință medulară și radiculară.

Coloana vertebrală se prezintă clinic hipomobilă, variabil dureroasă la percuție, cu tendințe la accentuarea curburilor fiziologice (cifoză, hiperlordoză).

Semnele radiologice indică osteofitoză anterioară, laterală sau posterioară, artroză interapofizară, artroza uncovertebrală cervicală a lui Luschka, osteoporoză difuză sau geodică a corpilor vertebrali, modificarea lărgimii spațiului discal intervertebral, protruzia nucleilor pulpoși în corpii vertebrali.

Reumatisme abarticulare. Vom analiza pe scurt cele mai frecvente boli reumatice care interesează țesuturile periarticulare.

Tenosinovitele apar ca o consecință a unor traumatisme sau exerciții violente, interesînd îndeosebi articulația pumnului (cu varianta De Quervain pentru lungul abductor al policelui), a gleznei, a umărului (cu varianta tenosinovitei tendonului bicipital).

Bursitele. Inflamaţia fundurilor de sac bursale dispuse între formaţiunile din jurul articulaţiilor (tuberozităţi, olecran, procese acromiale, tendoane, muşchi) apare după traume, exerciţii repetate excesive, putîndu-se infecta cu uşurinţă.

Periartrita scapulohumerală. Inflamaţia structurilor bursale (subacromială, bicipitală) a inserţiilor tendinoase pericapsulare şi a capsulei articulare poate surveni acut, cu impotenţă funcţională totală, subacut sau cronic, cu evoluţie spre calcifieri bursale şi capsulare ce necesită iradiere sau înlăturare chirurgicală.

Radiologic în formele cronice apar calcifieri periarticulare.

Sindromul tunelului carpian. Apare în special la femeile de vîrstă medie, imediat postmenopauză, caracterizîndu-se prin dureri şi parestezii în teritoriul nervului median, care este compresat. Semnul Tinel — agravarea simptomelor prin compresiunea nervului median — este pozitiv. Electromiograma confirmă suferinţa muşchilor interosoşi inervaţi de nervul median.

Guta articulară (GA). Artropatia gutoasă se întîlneşte la hiperuricemicii dismetabolici sau cu insuficienţă renală.

Ea îmbracă următoarele forme clinice:

— atacul acut de gută;

— artropatia tofacee;

— artritele cronice pe teren artrozic.

75% din pacienţi fac primul atac de gută la nivelul primei articulaţii metatarsofalangiene, celelalte articulaţii afectate fiind gleznele, genunchii, coatele. Durerea este violentă, apare nocturn, tumefierea articulaţiei se însoţeşte de eritem, în lichidul sinovial se evidenţiază cristale de urat sodic transleucocitare. Atacul se însoţeşte de febră, leucocitoză, accelerarea VSH şi durează, în formele medii, 2—4 zile, cedînd prompt la colchicină. Uricemia depăşeşte 6,5 mg%.

Condrocalcinoza articulară (CCA). Boala este caracterizată prin prezenţa calcifierilor în fibrocartilaje (meniscuri) şi cartilaje hialine din cel puţin o articulaţie, la pacienţi vîrstnici, cu modificări artrozice asociate.

Clinic intervine un atac de pseudogută cu caracterele atacului gutos, dar interesînd în special genunchii şi simfiza pubiană.

Diagnosticul este precizat de evidenţierea radiologică a calcifierilor intraarticulare şi de prezenţa cristalelor de pirofosfat de calciu în lichidul sinovial.

Reumatismul palindromic (RP). RP se caracterizează prin crize fluxionare acute de scurtă durată (1—6 zile) survenind periodic, debutînd şi cedînd brusc. Probele biologice de inflamaţie sînt afectate inconstant şi atenuat.

Observaţia îndelungată a cazurilor tipice a arătat că o treime dezvoltă poliartrită reumatoidă (Ward), boala apărînd ca un model anafilactic de debut al poliartritei reumatoide.

9.4. BAZELE FARMACOLOGICE ALE TRATAMENTULUI ANTIREUMATIC

Agenţii antireumatici medicamentoşi pot fi grupaţi în următoarele categorii:

— antiinflamatoare — antalgice nesteroide;

— antiinflamatoare steroidice;

— aurul;
— antipaludicele de sinteză.

Farmacologia generală a drogurilor antireumatice. Efectele medicamentelor antiinflamatoare sînt pe măsura complexității mecanismelor inflamației reumatismale.

Domenjos (1971) le împarte în efecte generale și efecte în focarul inflamator.

Acțiuni generale. Efectele analgezice-antalgice ale medicației antiinflamatoare se datoresc acțiunii acestor droguri pe recepția periferică a durerii, pe blocarea căilor sale aferente cît și pe centrii integratori talamocorticali ai acesteia.

Bradikinina este substanța selectiv-excitantă a terminațiilor receptoare ale durerii, ea fiind eliberată în focarul inflamat ca rezultat al activării factorului XII și al acțiunii plasminei. Acidul acetilsalicilic, salicilatul de sodiu, aminofenazona și fenilbutazona acționează periferic, prin reducerea sau blocarea producției de bradikinină (Lim — 1964). Același autor (1967) conchide că un mecanism posibil analgezic este blocarea receptorilor periferici (chemoreceptori) la excitația bradikininică.

Salicilații și fenilbutazona blochează transmiterea influxului nervos pe căile aferente ale durerii (Ungar — 1963).

Derivații pirazolonici (de tip noraminofenazonă — algocalmin) care au pierdut efectele antiinflamatoare sînt analgetici centrali.

Efectul antipiretic. Gander (1967) a demonstrat că salicilații, indometacinul și fenilbutazona blochează producția leucocitară de pirogen. Acest concept se opune părerii generale că efectul antipiretic al acestora se datorează influențării centrului termic hipotalamic, mecanism demonstrat pentru aminofenazonă, fenacetină și paracetamol.

Acțiunile pe axul hipofizosuprarenal. Multă vreme s-a crezut că antiinflamatoarele nesteroide acționează prin intermediul axului *stress*-ului (ACTH — glucocorticoizi) stimulînd secreția de corticoizi endogeni. Menținerea acțiunii antiinflamatoare după hipofizectomie și suprarenalectomie (Ungar și Domenjos) a infirmat această ipoteză și a ridicat problema efectului particular al acestora. Totuși fenilbutazona și salicilații cresc perioada de înjumătățire a vieții corticoizilor endo- și exogeni prin inhibarea degradării acestora.

Fenilbutazona și salicilații produc, de asemenea, eliberarea cortizolului activ în legăturile sale cu proteina — transportoare serică (Meickel — 1969). Indometacinul, ibufenacul și oxifenilbutazona nu au acest efect.

Catecolaminele au capacitate antiinflamatoare, acționînd pe segmentul vasomotor al inflamației.

Acidul salicilic, aminofenazona, hidrocortizonul și fenilbutazona stimulează producția de catecolamine probabil prin creșterea producției de A.M.P. ciclic intracelular (Domenjos), iar drogurile care scad producția catecolaminelor (metildopa, syrosingopina) precum și beta-blocanții adrenergici reduc sau blochează efectele lor antiinflamatoare (Jacques, 1965—1970).

Rezultă deci că efectul antiinflamator al salicilaților și fenilbutazonei se datorește, în parte, stimulării producției de catecolamine și potențării acțiunii cortizonului endogen prin reducerea degradării și eliberarea de proteine transportoare.

Acțiuni în focarul inflamației. Stabilizarea membranelor lizozomale. În fazele inițiale ale inflamației, acidul acetilsalicilic (în doze mari), acidul flufenamic, fenilbutazona, indometacinul şi diclofenacul produc o creştere a rezistenţei osmotice a membranelor lizozomale, împiedicînd deversarea enzimelor litice în focarul inflamator.

Inhibarea efectului enzimelor proteolitice. Drogurile antiinflamatoare inhibă acţiunea colagenazei (acid acetilsalicilic, acid flufenamic, indometacin — Brown, 1970) şi a alfachemotripsinei (acid mefenamic, acid flufenamic, fenilbutazonă, salicilat de sodiu — Shidmore, 1967) în homogenatele de ţesuturi inflamate. Mőrsdorf (1971) a demonstrat acelaşi efect folosind 5-fluorouracil şi methotrexat. Hialuronidaza este inhibată de aspirină, fenilbutazonă, oxifenilbutazonă şi indocid (Mathies).

Inhibarea efectelor mediatorilor chimici ai inflamaţiei. Mediatorii chimici ai inflamaţiei sînt: histamina, bradikinina, serotonina, polipeptide flogogene („*Slow reacting substances*" C şi A), prostaglandinele E_2 şi F_2 alfa, polipeptide rezultate din acţiunea enzimelor lizozomale (Menkin).

Antiinflamatoarele acţionează variabil în inhibarea unora din mediatorii menţionaţi, astfel că rezultatele experimentărilor unilaterale par discordante. Indometacina şi ketoprofenul inhibă histamina iar ac. acetilsalicilic şi fenilbutazona bradikinina.

Totuşi testarea efectelor acidului acetilsalicilic a indicat o interacţiune ce anulează efectele bradikininei, SRSA şi reduce sinteza prostaglandinei F_2 alfa (Piper — 1969). Inhibarea sintezei prostaglandinelor este mecanismul cel mai des evidenţiat la antiinflamatoarele noi (fenoxaţi, diclofenac, piroxicam, flurbiprofen, piroprofen).

Scăderea biosintezei mucopolizaharidelor. Un important efect al drogurilor antiinflamatoare este scăderea sintezei glucozaminoglicanilor în fibroblaştii focarului inflamat, prin mecanismul inhibiţiei enzimelor de tip transaminaze. Acest mecanism a fost dovedit de Schönhöfer (1967) pentru fenilbutazonă şi salicilaţi. În plus, steroizii, fenilbutazona, indometacinul, acidul mefenamic determină reducerea şi chiar blocarea eliberării mucopolizaharidelor din fibroblaştii unde sinteza a avut totuşi loc (Kahller — 1967).

Această acţiune se corelează direct cu inhibarea proliferării celulare (Karzel — 1971), dovedindu-se un efect citostatic-*like* pentru antiinflamatoarele nesteroide.

Inhibarea proliferării celulare. În culturi de fibroblaşti indometacinul, fenilbutazona, ibuprofenul şi acidul niflumic au un net efect citostatic, explicînd astfel inhibarea formării granulomului experimental (Karzel, 1971).

Fenilbutazona şi ibuprofenul exercită şi un efect imunodepresor pe limfocitele T. (Panayi).

Principalele medicamente antiinflamatoare-antalgice nesteroide. Numărul medicamentelor din acest grup creşte anual, datorită dorinţei de a obţine droguri active cu cît mai puţine efecte secundare nedorite, îndeosebi în direcţia tulburărilor digestive (Tab. 9.I.).

Tabel 9.I.

Clasificarea medicamentelor antiinflamator-analgetice nesteroide

1. *Derivaţi carboxilici*

1.1. Acid salicilic şi esteri
    1.1.1. Ac. Acetil salicilic
    1.1.2. Benorylat

(*Tabelul 9.I.* continuare)

1.2. Derivaţi ai acidului acetic
  1.2.1. Fenilacetici
    1.2.1.1. Diclofenac
    1.2.1.2. Fenclofenac
  1.2.2. Carbo- şi heterociclici
    1.2.2.1. Indometacin
    1.2.2.2. Sulindac
    1.2.2.3. Tolmetin
1.3. Derivaţi ai acidului propionic
  1.3.1. Ibuprofen
  1.3.2. Naproxen
  1.3.3. Flurbiprofen
  1.3.4. Benoxaprofen
  1.3.5. Indoprofen
  1.3.6. Ketoprofen
  1.3.7. Pirprofen
1.4. Derivaţi acid fenamic
  1.4.1. Flufenamic
  1.4.2. Mefenamic
  1.4.3. Niflumic

2. *Derivaţi enolici*

2.1. Pirazolonici
  2.1.1. Oxifenil butazonă
  2.1.2. Fenilbutazonă
  2.1.3. Feprazonă
2.2. Oxicami
  2.2.1. Piroxicam

3. *Alţi derivaţi*

3.1. Tiramidă
3.2. Prognazonă
3.3. Flumizol

9.4.1. ANTIINFLAMATOARE ŞI ANTALGICE

La început, vom prezenta cîteva droguri utilizate în reumatologie.

Paracetamolul are un puternic efect analgezic central la doze zilnice medii de 1—1,5 g, oral sau în supozitoare. Este bine tolerat gastric.

Fenacetina. Analgetic central şi antipiretic, fenacetina se foloseşte în asocieri medicamentoase orale, la doze de pînă la 1 g/zi. Toleranţa gastrică este mai mică decît la paracetamol.

Reacţiile adverse sînt însă redutabile. Folosită îndelungat la doze mari (caşete antinevralgice) poate provoca o nefropatie interstiţială cu evoluţie severă spre scleroză renală.

Un procent de 5—10% din pacienţi fac methemoglobinemie, sensibilă la administrarea de acid ascorbic. Nu există relaţie directă între doza de fenacetină şi riscul de methemoglobinemie.

Poate genera, de asemenea, anemie hemolitică, erupţii alergice şi colestază hepatică.

Pentazocina (Fortral) este un analgezic efectiv în doze de 25—100 mg *per os*. Nu se administrează copiilor sub 12 ani. Folosit mai prelungit dă adesea obişnuinţă.

Dextropropoxifen, analgezic de asociere, este foarte bine tolerat, practic fără efecte secundare nedorite. Doza: 60 mg/zi, oral.

Aminofenazona: cunoscută sub denumirea comercială iniţială de piramidon, aminofenazona este un antalgic şi antipiretic activ. Doza medie orală zilnică este 1—2 g la adult. Provoacă frecvent alergie cutanată de tip urticarian, pînă la edem Quincke.

În doze mari poate produce leucopenie pînă la agranulocitoze grave.

Noraminofenazona (Algocalmin, Novalgin) este un antalgic foarte bine tolerat gastric. Se foloseşte în tratamentul antalgic al bolnavilor reumatici cu ulcere gastrice sau duodenale în activitate. Doza medie zilnică este 1,5—2 g, *per os*.

Salicilaţii. Efectele favorabile ale salicilinei erau cunoscute încă din epoca lui Hippocrat. În 1874 a fost sintetizat acidul salicilic.

Deşi au fost sintetizaţi numeroşi derivaţi, în practica clinică au rămas, în primul rînd acidul acetilsalicilic apoi salicilatul de sodiu şi salicilamida.

Acidul acetilsalicilic (Aspirina, prima denumire comercială a casei Bayer) este drogul antiinflamator cel mai frecvent utilizat în S.U.A., în doze foarte mari.

Mecanismul de acţiune, valabil şi pentru salicilatul de sodiu este foarte complex. Aspirina blochează receptorii periferici dureroşi la stimulul bradikininic, reduce transmiterea influxului nervos dureros pe arcul aferent, acţionează probabil şi pe centrii talamici. Efectul antipiretic se datoreşte acţiunii centrale pe hipotalamus, unde poate provoca uneori şi hiperventilaţie. Salicilaţii desfac legătura corticoizilor cu proteina transportoare şi întîrzie degradarea catabolică a acesteia. De asemenea, stimulează producerea de catecolamine în medulosuprarenală. În focarul inflamator stabilizează membranele lizozomale, inhibă parţial actiunea enzimelor proteolitice, anulează efectele bradikininei (pe receptor?) şi ale SRSA, inhibă sinteza prostaglandinelor F_2 alfa. Acţiunea pe celulele din focarul inflamat se traduce prin scăderea sintezei şi eliminării mucopolizaharidelor, prin reducerea proliferării celulare.

Toate aceste acţiuni, la care se adaugă efectele „*anti-sludging*“ plachetar, anticoagulant de potenţare şi uricozuric fac din acidul salicilic unul din cele mai importante şi folosite droguri antiinflamatoare.

Reacţiile adverse pe care le poate produce impun o deosebită prudenţă în administrarea drogului.

În ordinea frecvenţei pe primul loc se situează tulburările gastrointestinale. Ele se datorează intervenţiei aspirinei în metabolismul celulelor secretante de mucopolizaharizi, care alcătuiesc principalul mecanism protector al mucoasei digestive, precum şi efectului anticoagulant minor. Hemoragiile digestive, de obicei oculte sînt frecvente. Ulcerul gastric sau duodenal apare la 10% din pacienţi. Apariţia sa impune întreruperea administrării, deoarece, cu sau fără prezenţa radiologică a ulcerului, 20% din pacienţi fac hemoragii digestive macroscopice, iar 70% prezintă hemoragii oculte pozitive.

La aceste două efecte se adaugă greţuri, vărsături, pirozis, epigastralgii.

La astmatici sau polialergizaţi poate determina reacţii alergice severe.

Intoxicaţia cu salicilaţi este gravă, manifestată progresiv prin hiperventilaţie (salicilemie de peste 30 mg/100), acidoză metabolică (60 mg/100), insuficienţă renală acută şi moarte.

Salicilemia minim activă terapeutic este în jur de 10 mg/100, prag la care pot apărea hemoragiile digestive.

Apariția unor produse comerciale de aspirină efervescentă (Sedergin, Alka-Seltzer cp. de 30 mg), de aspirină asociată cu alucol, adusă la pH 8, ameliorează toleranța gastrică, dar nu reduce procentul efectelor secundare severe.

Doza medie zilnică este de 3 g *per os*, împărțită în prize egale. În atacul de RAA se pot folosi pînă la 8—10 g la adulți, sau 0,05—0,10 g/kg/zi la copii.

Se va administra cu atenție în asociere cu anticoagulantele și antiplachetarele de tip clofibrat sau dipiridamol, deoarece există riscul unor hemoragii severe.

Salicilatul de sodiu are acțiune asemănătoare aspirinei, dar toleranța sa și mai redusă a făcut să fie utilizat din ce în ce mai rar.

Doza medie în atacul de RAA este 8 g/zi la adult, 15 mg/kg/zi la copii.

Salicilamida este puțin mai bine tolerată gastric, dar efectul său antiinflamator este mai redus. Doza zilnică medie este de 4 g/zi, *per os*, la adult, (s-a renunțat la folosirea sa în clinică).

În reumatologie aspirina a rămas indicată în reumatismul articular acut, poliartrita reumatoidă, bolile reumatice abarticulare, unele artroze incipiente și condrocalcinoza articulară.

Fenilbutazona este un derivat de pirazol cu efecte antalgice, antipiretice, antiinflamatoare și uricozurice, care fac din el un drog foarte utilizat în practica curentă.

Acționează la toate nivelurile inflamației reumatismale și infecțioase, dar este mai puternic activă prin blocarea receptorilor algici la stimulul bradikininic, prin efect antipiretic central, prin stabilizarea membranelor lizozomale și îndeosebi prin intervenția sa în metabolismul celulelor din focarul inflamat, producînd reducerea sintezei și eliminării glucozaminoglicanilor, limitarea proliferării celulare și reducerea fibrilogenezei în fibroblaști. În acest fel, folosirea sa nejudicioasă în inflamația infecțioasă duce la diseminarea germenilor în țesuturi și în sînge.

Acțiunea uricozurică se cuplează, la nivelul tubului distal al nefronului cu retenția de sodiu și apă, „secreția“ acidului uric fiind condiționată de reabsorbția crescută de sodiu.

Reacțiile sale adverse sînt frecvente:

— retenția sodică și hidrică: impune respectarea unui regim hiposodat în timpul inducției și întreținerii tratamentului, precum și contraindicarea sa la bolnavi cu edeme cardiace, renale sau hepatice și la marii hipertensivi;

— efect ulcerigen: apare îndeosebi la foștii bolnavi cu ulcer cicatrizat, sîngerarea și perforarea ulcerului fiind frecvente;

— toleranță gastrică scăzută (epigastralgii, grețuri, pirozis): se poate corecta prin dietă și tratament antiacid, din care excludem bicarbonatul sodic (se preferă alucolul);

— dermite alergice: apar la 5% din pacienți, sînt de tip maculopapulos, uneori hemoragice, fac dificilă continuarea tratamentului;

— anemie, leucopenie, trombopenie datorită nucleului pirazol;

— hematurie;

—accentuarea citolizei și colestazei în hepatopatiile cronice.

Dozele uzuale în reumatologie sînt de 500—750 mg/zi *per os*, pentru un adult la început, ajungîndu-se în 5—7 zile la doze de întreținere de 300 mg/zi în medie.

Perioada de înjumătăţire sanguină a drogului este de 72 ore, astfel încît se pot face şi administrări discontinue.

Folosirea supozitoarelor de 250 mg (2/zi la început, 1/zi pentru întreţinere) creşte toleranţa drogului.

Indicaţiile fenilbutazonei sînt: spondilartrita anchilopoietică, poliartrita reumatoidă, reumatismul psoriazic, sindromul Reiter, criza acută de gută, condrocalcinoza articulară, unele artroze, reumatismele abarticulare.

Oxifenilbutazona, comercializată sub numele de Tanderil, are sensibil aceleaşi proprietăţi, reacţii adverse şi mod de administrare ca fenilbutazona.

Clofezona este o asociere între fenilbutazona şi clorfenoxiacetamida şi dă rezultate bune în reumatismele inflamatorii, cele abarticulare şi în tromboflebitele acute.

Indometacinul. Este un derivat indolic al triptofanului, introdus în terapeutică în 1963, cu acţiune complexă atît în fazele primare, cît şi în cele tardive ale inflamaţiei reumatismale.

Este un puternic stabilizator al membranelor lizozomale, blochează efectul proteolitic al enzimelor din focarul inflamat, reduce evident sinteza şi eliberarea mucopolizaharidelor şi are un important efect citostatic, reducînd proliferarea celulară.

De asemenea acţionează antalgic central, stăpîneşte inflamaţia microcristalină prin împiedicarea deversării sacilor lizozomali, în prezenţa cristalelor de urat de sodiu sau pirofosfat de calciu.

Reacţiile adverse constau în:

— cefalee (o parte din bolnavi, la începutul tratamentului, o acuză, probabil datorită structurii sale asemănătoare cu a serotoninei);

— vertijuri, greţuri, acufene;

— activarea unor ulcere gastrice sau duodenale vechi, cu risc de hemoragie digestivă;

— alergie cutanată urticariană;

— exacerbarea citolizei şi colestazei, în hepatopatiile cronice;

— purpura trombocitopenică;

— depozite corneene.

Doza medie zilnică la un adult este de 75—100 mg (3—4 capsule a 25 mg) *per os*. Este de preferat administrarea matinală a unei capsule, oral, de 25 mg, la care se adaugă aplicarea unui supozitor de 75 mg seara (efect prelungit).

Nu se vor depăşi 150 mg/zi, pentru a evita apariţia reacţiilor adverse. Se contraindică la migrenoşi. Asociaţia cu anticoagulante şi clofibrat impune prudenţă terapeutică.

Indometacinul este indicat în spondilartrita anchilopoietică, poliartrita reumatoidă (la debut), guta articulară, condrocalcinoza articulară, reumatismele abarticulare, artroze şi discartroze, sindrom Reiter, reumatism psoriazic.

Antranilaţii. Derivaţii acidului antranilic sînt introduşi recent în terapeutică, în speranţa unui efect antiinflamator negrevat de reacţii adverse digestive.

Reacţiile adverse digestive (toleranţă precară gastrică şi acţiune ulcerigenă) sînt însă prezente la toate loturile studiate în literatură (25% intoleranţă digestivă, 1% hemoragii digestive).

Principalele produse comercializate sînt:
- acidul mefenamic (Ponstel), 4—6 capsule de 250 mg/zi, oral;
- acidul flufenamic (Arlef), 4—6 capsule de 100 mg/zi, oral;
- acidul niflumic (Nifluril), 3—4 capsule de 250 mg/zi, oral.

Ibuprofenul (Brufen) este un derivat al cărui efect antalgic predomină față de cel antiinflamator. Toleranța gastrică este relativ bună, păstrînd însă un potențial ulcerogen. Doza zilnică este de 600—1 200 mg (3—6 capsule a 200 mg), oral.

Se indică în artroze, spondilartrita anchilopoietică stabilizată și tratamentul adjuvant al poliartritei reumatoide.

Piroxicam (Feldene) se constituie ca unul din cele mai active și mai bine tolerate droguri antiinflamatorii la doze zilnice de 20 mg, în priză unică; asigură o suprimare bruscă a durerii articulare foarte apreciată de bolnavi.

Diclofenac, comercializat sub numele de Voltaren, este un puternic antiinflamator și analgetic-antipiretic, blocînd energic sinteza prostaglandinelor. Toleranța gastrointestinală este mai bună decît la Indometacin. Doza uzuală zilnică: 25 mg × 3—6/zi. Am întîlnit ca efecte secundare cefalee și alergii cutanate.

Tabelul 9.II

Reacțiile adverse ale antiinflamatoarelor nesteroide

	Salicilați	Pirazoli	Fenilbutazona	Indometacin	Antranilați
Intoleranță digestivă (grețuri, pirozis)	+++	±	+++	++	++
Ulcer sîngerînd	++	±	+++	++	++
Ulcer perforat	+	—	+++	++	+
Alergie cutanată	—	++	++	+	±
Leucotrombopenie	—	+++	+++	+	±
Retenție salivară și hidrică	—	±	+++	+	+
Hepatotoxic	+	—	++	++	+
Nefrotoxic	+	+	++	+	+
Efecte neurosenzoriale	+	—	—	+++	—
Hipocoagulant	+	—	++	++	+

(După J. C. Hewrard, modificat)

9.4.2. CORTICOIZII

Corticoterapia este metoda de tratament prin care fie stimulăm secreția endogenă de glicocorticoizi fie, mai ales, creștem concentrația sanguină și tisulară a acestora prin aport exogen de corticoizi sintetici.

Prima lor utilizare clinică a fost făcută în 1948 în reumatologie (Hench).

În acest capitol interesează în primul rînd *acţiunea antiinflamatoare* a corticoizilor. Mecanismele prin care corticoizii se opun declanşării şi perpetuării inflamaţiei reumatismale sînt următoarele:

— stabilizarea membranelor lizozomale, avînd drept urmare reducerea eliberării de enzime proteolitice în focarul inflamator;

— inhibarea glicolizei oxidative în celulele din focar, a căror activitate proexsudativă scade (eliminarea de mediatori chimici şi enzime);

— inhibarea sistemelor chininice;

— reducerea şi modificarea materialului conjunctiv secretat de fibroblaşti în interstiţiul inflamat (acţiune anticicatriceală);

— acţiune antiproliferativă pe linia limfoplasmocitară, unde fără a produce o limfoliză — aşa cum se credea — corticoizii determină o inhibare a transformării blastice şi proliferării limfocitare în raport cu doza.

Corticoizii sînt antipiretici prin mecanism central şi antialgici prin reducerea sintezei de kinine periferice.

Efectele fiziologice ale dozelor crescute circulante de corticosteroizi afectează în primul rînd procesele metabolice.

Metabolismul glucidic este modificat în direcţia unei hiperglicemii, la persoanele predispuse genetic sau cu diabet latent prin: efect antiinsulinic, creşterea neoglucogenezei pornind de la proteine şi scăderea utilizării periferice a glucozei (poate secundar efectului antiinsulinic).

Metabolismul lipidic este stimulat în direcţia creşterii lipogenezei, îndeosebi a neolipogenezei din glucide. Mobilizarea trigliceridelor din depozitele de grăsimi este împiedicată. Distribuţia depozitelor de grăsime subcutanată capătă caracter particular (cushingoid).

Metabolismul proteic suferă o virare evidentă spre catabolism, bilanţul azotat devenind negativ. Pierderile proteice interesează în special oasele, muşchii şi pielea.

Tulburarea *metabolismului hidroelectrolitic* constă în pierderea urinară de potasiu cu sindrom clinic hipokaliemic şi retenţie de sodiu şi apă cu posibilitatea apariţiei edemelor, hipertensiunii arteriale şi decompensării insuficienţelor cardiace latente. Mecanismele intime ale hipokaliemiei sînt reducerea reabsorbţiei potasiului la nivelul tubului distal prin competiţie cu absorbţia crescută a sodiului şi catabolismul proteic exagerat.

Acţiunea corticoizilor pe metabolismele amintite, pe sistemul celular conjunctiv şi imunocompetent, pe calitatea substanţei conjunctivale şi mucopolizaharidelor determină efectele secundare clinice nedorite. Unele din ele, severe, determină oprirea corticoterapiei, altele fac din tratamentul cu corticoizi un moment de excepţie, sevrarea sa cît mai precoce fiind un obiectiv la fel de important ca şi vindecarea bolii.

Se cunosc numeroase efecte secundare nedorite.

a) *Reducerea capacităţii de apărare antiinfecţioasă*, exacerbarea şi diseminarea infecţiilor cronice din organism. Acest efect se datorează reducerii eficacităţii fagocitozei (acţiune antilizozomală), reducerii inflamaţiei fiziologice antiinfecţioase, acţiunii antiinterferon, inhibării proliferării celulare în focarul infecţios cu consecinţe în sinteza şi eliberarea anticorpilor, modificării calităţii substanţei conjunctive, care devine mai uşor atacabilă de către enzimele germenilor.

Poliartrita reumatoidă şi colagenozele sînt în mod deosebit afectate de educerea puterii antiinfecţioase sub corticoterapie. Următoarele infecţii survin mai frecvent: tuberculoza pulmonară, pielonefrita cronică acutizată, meningoencefalite herpetice, micoze.

De aceea în curele prelungite la bolnavii purtători ai unei infecţii cronice pulmonare, urinare, biliare se adaugă antibiotice, sulfamide sau antifungice cu rol protector sau se tratează energic orice infecţie survenită pe parcurs.

b) *Accidente digestive.* Ulcerele gastrice şi duodenale apar cu o frecvenţă mare în raport direct cu doza de corticoizi, complicîndu-se foarte des cu hemoragie sau perforaţie. Hemoragia este cea mai frecventă cauză de moarte iatrogenă prin corticoterapie. Se impune evitarea corticoterapiei la bolnavii cu antecedente ulceroase, protejarea mucoasei gastrice cu alucol şi antisecretoare (acetazolamida sau cimetidina), scurtarea curei cortizonice. Aceste accidente apar datorită modificării calităţii mucusului protector secretat de celulele fundice.

c) *Hipokaliemia severă.* Apare după cure prelungite, îndeosebi la triamcinolon sau dacă se asociază saliuretice depletive de potasiu. Clinic apare astenie musculară intensă, constipaţie. Electrocardiograma şi electromiograma prezintă semne de hipokaliciţie.

Asocierea potasiului terapeutic oral şi îmbogăţirea regimului alimentar în potasiu sînt modalităţile de corectare a hipokaliemiei cortizonice.

d) *Creşterea ponderală, edemele, hipertensiunea arterială.* La individul fără tare cardiovasculare, renale sau hepatice, corticoterapia nu determină decît o creştere în greutate fără consecinţe. Restricţia de sare în alimentaţie evită instalarea edemelor şi creşterea tensiunii arteriale.

În cazul apariţiei edemelor tratamentul cu saliuretice este periculos deoarece accentuează hipokaliemia. Se pot folosi spironolactonele şi triamterenul.

Corticoterapia trebuie utilizată cu multă prudenţă la pacienţii cu cardiopatii valvulare sau miocardice, deoarece poate produce decompensare clinică. Cardita reumatică acută şi afectările cardiace din cursul colagenozelor implică însă doze de corticoizi crescute, măsurile de precauţie fiind extreme (restricţie sodată, corectare potasică, tonicardiace la nevoie). În tratamentul cronic cu corticoizi trebuie ţinut seama de capacitatea acestora de a potenţa trombozele vasculare, îndeosebi arteriale.

e) *Osteoporoza cortizonică.* De obicei difuză, osteoporoza din cursul corticoterapiei prelungite poate interesa şi zone strict delimitate, determinînd necroza aseptică a capului femural sau necroze circumscrise ale epifizei inferioare femurale. Ea se datoreşte catabolismului proteic al tramei osoase în condiţiile favorizante ale imobilizării la pat pentru vîrstnici.

Corectarea acestui efect nedorit se face prin administrarea anabolizanţilor şi a calciului oral.

f) *Miopatia cortizonică.* Apare prin mecanism mixt, diselectrolitic (hipokaliciţie musculară) cît şi catabolism proteic muscular exagerat. Triamcinolonul este cel mai frecvent incriminat. Clinic se produc hipo- şi atrofii musculare în jurul centurilor, dureri musculare, astenie fizică.

Corectarea se face prin regim hiperproteic, kaliu oral, anabolizante, masaj şi exerciţii musculare.

g) *Modificările psihice.* Se întîlnesc frecvent, îndeosebi la pacienţii cu antecedente psihonevrotice. Apar în grade diferite, de la uşoară euforie iniţială cu insomnii, la grave decompensări psihopatice cu tendinţă la suicid.

În practică, asocierea unui sedativ se impune deseori.

h) *Modificările cutanate.* Rezultat al catabolismului proteic la acest nivel, în timpul corticoterapiei apare subţierea pielii prin hipotrofie dermică şi vergeturi lateroabdominale.

Se mai întîlnesc: acneea şi seboreea cortizonică, *rash*-uri variate, hiper- sau hipopigmentări diverse.

i) *Modificările oculare.* Cataracta cortizonică este benignă şi, se pare, reversibilă. În cazul administrărilor locale pot apare: keratite ulcerate, embolia arterei centrale a retinei, glaucomul.

j) *Diabetul steroid.* Apare la diabeticii latenţi, cu tare genetice, uneori la doze foarte mici de corticoizi (probă clinică Fajans-Conn).

Diabetul este benign, nu are tendinţă la cetoacidoză, este insulinorezistent, se corectează cu sulfamide hipoglicemiante, dispare de obicei la sevrarea corticoterapiei.

Diabetul preexistent este o contraindicaţie de principiu a tratamentului cu cortizonice. Cînd este imperios necesară corticoterapia se impun măsuri de corectare a regimului alimentar (hipoglucidic şi hiperproteic), asocierea sau adaptarea dozelor de insulină (uneori cortizonicele pot scădea necesarul de insulină prin reducerea antagoniştilor imuni ai insulinei), introducerea sulfamidelor hipoglicemiante.

k) *Obezitatea cushingoidă.* Apare îndeosebi la preparatele de tip cortizol fiind minoră la derivaţii de sinteză recentă (absentă la prednyliden).

La persoanele predispuse la obezitate cura prelungită cortizonică necesită regim hipocaloric, hiposodat.

l) *Complicaţiile renale.* Corticoterapia activează întotdeauna pielonefritele cronice cu gramnegativi, hematuria şi proteinuria glomerulonefritelor cronice fără sindrom nefrotic.

Am întîlnit, de asemenea, litiază renală cortizonică prin mobilizarea calciului în excreţia urinară şi modificarea structurii coloizilor mucopolizaharizi urinari.

m) *Întîrzierea creşterii la copii.* Curele cortizonice ce depăşesc doi ani la copii în perioada de creştere duc la oprirea dezvoltării staturale prin inhibarea secreţiei de somatotrop şi catabolism proteic. Acest fenomen nu se întîlneşte în tratamentul cu ACTH.

Intervenţia corticoizilor exogeni în funcţia *axului endocrin hipotalamo-hipofizosuprarenal* este sigură. Ei provoacă insuficienţă corticosuprarenală în momentul sevrării bruşte a corticoizilor din greşeală sau cu ocazia unor infecţii acute. Inhibarea funcţiei axului se face stadializat, la început fiind interesat hipotalamusul în producerea de „*releasing factor*“ pentru ACTH (testare prin hipoglicemia la insulină). Apoi este redusă producţia de ACTH (testare la lizil-vasopresină) şi în sfîrşit se produce hipotrofia şi chiar atrofia corticosuprarenală (testare la ACTH).

Administrarea intermitentă a corticoizilor în curele de întreţinere (zile alternante), în priză unică dimineaţa şi asocierea ACTH retard periodică reduc riscul insuficienţei suprarenale. În condiţii de solicitare suprarenală la bolnavii trataţi cronic cu cortizon (infecţii acute, intervenţii chirurgicale) reducerea corticoizilor este o gravă eroare. Se impune creşterea temporară a dozelor.

În caz contrar apare adinamia, hipotensiunea arterială şi colapsul vascular. Tratamentul cu cortizol, ACTH, DOCA este imperios necesar în aceste situaţii.

Sevrajul cortizonic la pacienţii cu boli reumatice cronice care au primit ani la rînd corticoterapie este un act ce trebuie făcut numai sub control medical strict, prin urmărirea testelor suprarenale uşor de efectuat în clinică (testul Thorn şi dozarea 17-OH-steroizilor urinari). Continuarea curei cortizonice la doze zilnice sub 7,5 mg prednison este inutilă şi impune sevrajul.

El trebuie precedat de administrări alternante ale corticoizilor în doze descrescînde şi asocierea de ACTH.

Dexametazonul este produsul cu cel mai puternic efect inhibitor al axului hipotalamohipofizosuprarenal.

Derivaţii cortizonici sintetici folosiţi în prezent în tratamentul bolilor reumatice sînt prezentaţi în tabelul 9—III.

Tabelul 9.III

Preparate cortizonice sintetice

			Efecte secundare			
DCI	Denumirea comercială	Echivalenţa la 5 mg prednison	Digestive	Hemopatic	Insuficienţă suprarenală	Diabet Cushing
Prednison	Prednison Cortancyl		++	+	+	+
Prednisolon	Solupred Supercortizol	5 mg	++	+	+	+
Metilprednisolon	Medrol	4 mg	+	+	+	±
Triamcinolon	Triamcinolon	4 mg	++	+++	+	+
Dexametazon	Superprednol Decadron	0,75 mg	++	+	+++	+
Indometazon	Celestene	0,75 mg	++	+	+	+
Prednyliden	Decortilen	6 mg	+	+	+	—

Aceste preparate se administrează în cura de întreţinere, oral, în prize de preferat unice matinal, la două zile.

La inducţie, corticoterapia se administrează în doze medii de 1 mg prednison (sau echivalente)/kilocorp pe zi. În raport de evoluţia clinico-biologică doza se scade cît mai rapid cu putinţă, sevrajul fiind ideal după 30—45 zile de tratament. În unele boli reumatice cronice nu este posibilă întreruperea cortizonilor fie datorită apariţiei acutizării bolii („*rebound*" cortizonic), fie datorită necontrolării simptomelor.

Atunci se cere găsirea prin tatonări a unor doze care să depăşească 10 mg prednison pe zi (doze parafiziologice).

Cura de întreţinere presupune luarea următoarelor măsuri adiacente:

— regim alimentar hiposodat, hiperkalic, hiperproteic, hipolipidic, hipoglucidic;

— medicaţia antiinfecţioasă la purtătorii de infecţii cronice sau în cazul apariţiei unor infecţii intercurente;

— administrarea de antiacide fără bicarbonat de sodiu (alucol);

— adăugarea de potasiu (de obicei clorură de potasiu, 3—4 g/zi);

— asocierea anabolizantelor, calciterapiei şi, eventual, vitaminoterapia;

— la nevoie: sedative, sulfamide hipoglicemiante, spironolactone, tonicardiace, anticoagulante.

Doza de corticoizi se va adapta puseurilor evolutive (creştere), evoluţiei bune (scădere), stresurilor infecţioase sau chirurgicale (creştere). Alegerea preparatului cortizonic se va face în raport de intensitatea efectelor secundare particulare, cel mai des folosit fiind totuşi prednisonul.

Produsele cortizonice pentru administrare locală (infiltraţii în focarul inflamat sau intraarticulare) sînt:

— hidrocortizonul acetat — fiole a 25 mg;

— prednisolonul acetat — fiole a 5 mg;

— triamcinolon — acetonid — flacoane a 40 mg/ml.

În ultimii ani se extinde, cu bune rezultate, administrarea intraarticulară a corticoizilor „dépôt".

Tratamentul corticotrofinic. Sintetizarea recentă a Synactenului (Tetracosactid), care cuprinde primii 24 aminoacizi ai ACTH (39 Am Ac), răspunzători de activitatea stimulatoare a suprarenalei, ridică din nou pe primul plan posibilitatea tratamentului de întreţinere cu corticotrofine, negrevat de atît de numeroase şi severe efecte secundare.

Reducerea puterii antigenice ca şi apariţia formelor retard (Synacten R, Tetracosactid-zinc) fac posibilă administrarea sa îndelungată.

Primele observaţii privind tratamentul îndelungat cu Synacten în poliartrita reumatoidă sînt încurajatoare.

Sînt mult reduse efectele ulcugene, diabetul steroid, osteoporoza şi miopatia cortizonică, retenţia hidrosalină, hipokaliemia. Sînt practic absente întîrzierea creşterii copiilor şi insuficienţa suprarenală. Se menţine riscul infecţios şi este posibilă apariţia unei hiperpigmentări tegumentare.

În formele retard, synactenul se administrează în doze de 0,5—1 mg pe săptămînă, la întreţinere.

Bolile reumatismale în care se indică corticoterapia orală sînt:

— reumatismul articular acut;

— poliartrita reumatoidă (în puseuri);

— spondilartrita anchilozantă (formele periferice, cu hiperinflamaţie biologică, la începutul tratamentului);

— sindromul Reiter;

— artrita psoriazică (puseu greu controlabil);

— artritele din cadrul colagenozelor;

— polimialgia reumatică;

— artritele din cadrul rectocolitei ulceroase, sindromul Behçet.

În atacul acut de gută corticoterapia este depăşită de uricozuricele moderne şi colchicină.

Unele puseuri de acutizare ale artrozelor necesită administrarea locală de corticoizi, cu prudenţă însă, datorită riscului de osteonecroză.

În poliartrita reumatoidă se administrează corticoizi „*dépôt*" intraarticular sau în cură generală.

Beneficiază de infiltrații locale cu cortizonice reumatismele abarticulare.

Tratamentul cronic cu synacten se indică în poliartrita reumatoidă, dar experiența cu acest produs este încă redusă.

9.4.3. SĂRURILE DE AUR

Crizoterapia, introdusă în clinica umană de Forestier în urmă cu 40 de ani, își reia locul important în tratamentul poliartritei reumatoide la debut, fundamentat de studii recente în privința concentrației sanguine eficace și duratei curei.

Administrat în injecții intramusculare, aurul ionic este legat în circulație în mare parte de albumine. Aurul liber, ionic, este singurul activ. Cantitatea de ioni de aur activi (nelegați) în ser depinde de tipul produsului (cele mai eficiente fiind aurotiomalatul sodic — Tauredon (Myocrisine) — și aurotiosulfatul sodic (Sanocrisine).

Aurul se concentrează în focarele inflamatorii (Jeffrey, 1968). Aici aurul ionic determină în primul rînd blocarea activității enzimelor proteolitice (fosfataze acide, acetil-glucozaminidază, glicuronidaze, colagenaze), stabilizarea lizozomilor.

Legîndu-se de lanțurile laterale ale moleculelor de colagen, aurul determină o „stabilizare" a acestuia. Colagenul devine astfel mai puțin atacabil de enzimele lizozomale în focarul inflamator, mai puțin antigenic.

Conform teoriei lui Nossal (1969) creșterea producției de IgG într-o celulă limfoidă secretantă determină, prin mecanism de tip *feed-back*, reducerea ulterioară a producției de anticorpi din aceeași grupă. Aurul determină la început o creștere a sintezei de anticorpi IgG ce scade apoi în comparație cu concentrația inițială (Eberl, 1971). Acest mecanism imunodepresor se bazează însă pe o ipoteză verificată parțial.

A fost demonstrată *in vivo* și *in vitro* (Eberl) combinarea aurului cu acizii nucleici celulari (și îndeosebi ARN), combinație ce stabilizează în special ARN-mesager. La această stabilizare contribuie și acțiunea de inhibare a ribonucleazei (Altmann, 1971). Acest fapt duce la creșterea producției inițiale de anticorpi, ușurată de scăderea sintezei de Ig prin mecanism *feed-back*.

Folosirea în clinică a tratamentului cu aur, ținînd cont de mecanismele complexe citate, multidirecționale, precum și de toxicitatea recunoscută a metodei este grevată de reacții adverse nedorite numeroase și severe, care apar la 1/3 din cazurile tratate.

În ordinea frecvenței se întîlnesc (Mayer pe 433 cazuri):

— reacții tegumentare: prurit, exantem maculopapulos, dermită exfoliativă, alopecie (sînt puțin grave, reversibile prin întreruperea temporară a curei și folosirea de corticoizi local);

— reacții mucoase: enantem, stomatite, gastroenterocolite, conjunctivite, vaginite (instalate prin mecanism alergic impun întreruperea temporară a crizoterapiei și un tratament simptomatic);

— modificări sanguine: eozinofilie, trombocitopenie, leucopenie, agranulocitoză, anemie aplastică. Aceste tulburări apar în raport direct cu doza folosită și impun o supraveghere atentă periodică prin hemograme. Se întrerupe tratamentul cu aur la o leucopenie sub 4 000/mm^3, neutropenie sub 2 000/mm^3 și trombocitopenie sub 100 000/mm^3. Eozinofilia este martorul toxicității drogului. Cînd depășește 1 000/mm^3 se impune oprirea tratamentului (Jessop, 1972);

— afectarea rinichilor; albuminurie, hematurie, sindrom nefrotic, insuficiență renală prin tubulonecroze. Cura crizoterapică trebuie permanent supravegheată prin examenul urinii. Albuminuria dozabilă impune abținerea de la aur;

— colestaza hepatică apare destul de frecvent (6 cazuri din 433 — Mayer). Tratamentul său constă în asocierea de B.A.L. (*British antilewisite-sulfactin*) cu corticoizi;

— nevrite, polinevrite, encefalite. Aceste manifestări neurologice apar excepțional.

Ținînd cont de aceste reacții adverse, de posibilitatea reversibilității lor la întreruperea administrării aurului, bolnavul trebuie avertizat asupra riscului, fiind sfătuit să-și observe zilnic tegumentele și mucoasele. În plus, va face periodic, lunar, hemograme, examene de urină, dozări de bilirubină serică.

Modul de administrare a aurului este foarte bine standardizat. *Aurotiomalatul sodic* (Tauredon) hidrosolubil se administrează i.m. după următoarea schemă: 10 mg test în prima săptămînă, 20 mg în a doua săptămînă și apoi 50 mg săptămînal pînă la o doză totală de 1 g. Dacă s-a realizat beneficiul clinic se continuă administrarea a 50 mg la 2—3 săptămîni apoi lunar, timp indefinit.

Indicația crizoterapiei a rămas electivă în poliartrita reumatoidă la debut, sau în primele puseuri evolutive. Dacă după 1 g aur beneficiile clinice nu sînt prezente, se renunță la crizoterapie.

Se mai încearcă terapia cu săruri de aur în poliartritele infantile, în spondilartritele anchilopoietice (forme periferice), în sindromul Reiter.

9.4.4. ANTIPALUDICELE DE SINTEZĂ

Deși larg utilizate în reumatismele inflamatorii, antipaludicele de sinteză au eficacitate relativ redusă și inconstantă, precum și o mare variabilitate în privința toleranței clinice și efectelor secundare. În prezent se folosesc Clorochinul și Hidroxiclorochinul (Plaquenil).

Mecanismul acțiunii antiinflamatoare a clorochinei este complex. Ciak și Halar (1966) au constatat că prin afinitatea sa pentru ADN, clorochina împiedică copierea ADN-ului de către ARN mesager, scăzînd sinteza proteică limfocitară de imunoglobuline. De asemenea, clorochina inhibă sinteza de condroitinsulfat în fibroblaști prin blocarea enzimelor sulfdependente din mitocondrii (Greiling, 1962). Acest din urmă efect are consecințe negative și asupra sintezei de anticorpi și asupra proliferării fibroblastice în focarul inflamator. Antipaludicele de sinteză blochează acțiunea histaminei (Sams), au efect *anti-sludging*, diminuă degranularea bazofilelor (Bäumer).

Pariente a demonstrat efectul de stabilizare a membranelor lizozomale, iar Matthies a constatat inhibarea hialuronidazelor.

Clorochina are un tropism marcat pentru melanina retiniană, rezultînd un compus toxic pentru nervul optic. Cuplarea clorochină-melanină poate fi inhibată competitiv de clorpromazină (Sams, 1967). Folosită îndeosebi în lupusul eritematos sistemic, clorochina își găsește indicația și în poliartritele reumatoide care au prezenţi în ser anticorpi antinucleari şi anti-ADN (20% din cazurile de PR). Această indicaţie este susţinută de mecanismul acţiunii clorochinei la nivelul nucleilor limfocitari.

Reacţiile adverse ale tratamentului cu antipaludice de sinteză pot fi grave (retinopatie pigmentară, cecitate ireversibilă chiar la oprirea tratamentului) sau uşoare, tranzitorii.

Retinopatia pigmentară la antipaludice apare la 1/10.000 din cazuri, uneori chiar la începutul tratamentului, manifestîndu-se clinic prin tulburări de vedere. Electroretinograma şi examenul fundului de ochi pot diagnostica precoce tulburări retiniene pigmentare, care obligă la întreruperea imediată a drogului şi tratament cu clorpromazină. Continuarea administrării clorochinei, sau folosirea sa fără control periodic al F.O., poate da cecitate ireversibilă în aceste foarte rare cazuri.

Tot în sfera oftalmologică clorochina poate da tulburări reversibile: depozite corneene cu modificarea percepţiei luminoase, pareze ale muşchilor globilor oculari.

Reacţiile adverse cutanate constau în urticarie, eritrodermie, tulburări de pigmentaţie.

Toleranţa digestivă, mai bună la hidroxiclorochin, este uneori precară (greţuri frecvente). La subiecţii cu deficit genetic de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, antipaludicele pot provoca anemie hemolitică acută.

Rareori pot surveni: neuromiopatii pasagere, căderea şi albirea părului, cefalee şi tulburări neurovegetative vestibulare.

Eficacitatea terapeutică a clorochinei este realizată la 50% din cazurile tratate. Tabletele de Clorochină (la noi de 400 mg), sau Hidroxiclorochină (200 mg) se administrează în priză unică, matinal postprandial. Se începe cu Hidroxiclorochin 800 mg zilnic, timp de 20 de zile, după care se scad dozele la 400 mg Hidroxiclorochin sau 200 mg Clorochin zilnic, preferîndu-se cura de întreţinere discontinuă (20 zile pe lună). Dacă după 3—6 luni de tratament nu se constată beneficii clinice, se renunţă la folosirea drogului.

Indicaţiile tratamentului cu antipaludice de sinteză în reumatologie sînt: artritele din cursul lupusului eritematos sistemic şi sclerodermiei difuze, poliartrita reumatoidă în stadiul I—II, spondilartritele anchilopoietice periferice, sindromul Sjögren.

În artrita psoriazică tratamentul cu antipaludice este contraindicat.

9.4.5. TERAPIA IMUNODEPRESIVĂ

Ca şi corticoterapia, terapia imunodepresivă a fost încercată prima dată clinic tot în reumatologie (Diaz, 1955). Tratamentul cu scop imunosupresiv a apărut ca urmare a dezvoltării studiilor privind tulburările homeostaziei imunologice în bolile reumatice inflamatorii, precum şi în alte afecţiuni cu mecanism imunopatogen. Posibilităţile actuale terapeutice, încă nespecifice şi grevate de efecte secundare severe, impun o supraveghere atentă a tratamentului, astfel încît acest mod de terapie se indică deocamdată ca o măsură de excepţie.

Drogurile aflate în prezent la dispoziţia noastră sînt de fapt citostatice şi citotoxice cu efecte complexe pe toate celulele cuprinse în procesul inflamator, nu numai pe cele ale sistemului imunocompetent. Ele apar astfel ca medicamente acţionînd pe inflamaţia imunologică şi neimunologică. În plus antiinflamatoarele steroide și nesteroide determină reducerea proliferării celulare în focarul inflamat, prezentînd deci efect imunodepresor prin inhibarea transformării blastice limfocitare, efect desigur nespecific. Apariția imunodepresoarelor specifice este, practic, o chestiune de viitor.

Mijloacele imunodepresoare actuale intervin fie în etapele răspunsului imun, fie la nivelul mecanismelor efectoare imunopatogene. Concepția actuală asupra răspunsului imun cuprinde următoarele etape:

— contactul cu antigenul exo- sau endogen;

— captarea structurilor care conțin antigen de către macrofage prin fago- sau pinocitoză (cooperare cu limfocitele T mici);

— „prelucrarea“ enzimatică a structurilor care conțin antigen urmată de „extracția“ antigenului;

— transferul informației antigenice (ARN sau ARN în complex antigenic) la limfocitele T mici;

— transformarea blastică, proliferarea și diferențierea limfocitelor mici în limfoplasmocite (B) secretante de anticorpi, limfocite mici active (K) în cadrul hipersensibilității întîrziate și limfocite mici memoratoare (Tm).

Mecanismele efectoare ale proceselor imunopatogene sînt:

— *mediate de anticorpi:*

— anafilaxia (IgE);

— citotoxicitatea (IgG, IgM);

— complexe imune solubile (Ig G, Ig M, Ig A, Ig D) activatoare de complement;

— *mediate celular:*

— hipersensibilitatea tardivă.

Locul de impact al imunodepresoarelor actuale în schema procesului imunopatogen este variabil.

Ideal, imunosupresia specifică ar trebui să însemne neutralizarea sau îndepărtarea antigenului. Din păcate, în reumatologie el este necunoscut, ipotetic (virus, micoplasme, capsula unor germeni, Ig G proprii alterate sau indemne).

De aceea actualele mijloace imunodepresoare se adresează celorlalte etape, acțiunea lor fiind nespecifică.

Captarea antigenului de către macrofage poate fi împiedicată de drogurile citostatice prin acțiunea acestora asupra metabolismului energetic și nuclear al macrofagelor.

Împiedicarea cooperării limfocit memorator — macrofag în recunoașterea rapidă, oarecum selectivă a antigenului, se poate face și prin acțiunea serurilor antilimfocitare.

Nu se cunosc mijloace care să împiedice etapa transferului informației antigenice de la macrofag la limfocitul mic.

În schimb, „excitarea“ limfocitului mic, transformarea blastică, proliferarea și diferențierea sa sînt momentele în care contăm pe acțiunea certă a drogurilor citostatice, radioterapiei, serurilor antilimfocitare și depleției de limfocite prin drenarea canalului limfatic.

Astfel, alchilanții acționează asupra limfocitelor mici, împiedicînd „excitarea“ acestora, probabil prin afectarea situsului membranal de recunoaștere clonală și prin interferarea metabolismului acizilor nucleici, răspunzători de perpetuarea clonei celulare.

Azatioprina și 6-mercaptopurina blochează transformarea limfocitului mic în imunoblast.

Metotrexatul inhibă faza de proliferare-diferențiere a imunoblaștilor.

Există un consens unanim al imunologilor că imunodepresia răspunsului imun primar este eficace, în timp ce încercările de blocare a răspunsului imun secundar după etapa de proliferare imunoblastică sînt, practic, la dozele utilizărilor din clinică, puțin eficiente.

Mecanismele imunoefectoare patogene pot fi inhibate parțial de drogurile imunodepresoare, care, interferînd metabolismul acizilor nucleici în sinteza proteică, reduc sinteza de anticorpi.

Metotrexatul, ciclofosfamida și dozele moderate de 6-mercaptopurină reduc sinteza de Ig G, în timp ce sinteza de Ig M este deprimată abia la doze mari de 6-mercaptopurină.

În ceea ce privește hipersensibilitatea tardivă, mediată celular, următoarele mijloace imunodepresoare au acțiune asupra limfocitelor mici efectoare K:

— clorambucilul,
— radioterapia,
— serurile și globulinele antilimfocitare,
— depleția de limfocite prin drenajul canalului toracic,
— splenectomia.

9.4.5.1. PRINCIPALELE MIJLOACE IMUNODEPRESOARE FOLOSITE ÎN REUMATOLOGIE

Antimetaboliții afectează sinteza acizilor nucleici, influențînd fazele sintezei de baze purinice sau pirimidinice și sinteza nucleotidului, prin mecanism competitiv.

Antimetaboliții intervin în etapa contactului limfocitului mic cu antigenul, prin blocarea receptorilor membranali ai limfocitului, împiedică transformarea blastică a acestuia, reduc proliferarea celulelor limfocitare imunoblastice, prin acțiune antimitotică, inhibă proliferarea celulelor efectoare în hipersensibilitatea tardivă.

Se folosesc în clinica reumatologică:

— antifolice: — ametopterina (metotrexat);
— antipurinice: — 6-mercaptopurina (purinetol);
  — 6-metil-mercaptopurina (azatioprina-Imuran);
— antipirimidinice: 5-fluorouracil;
— antagoniști ai aminoacizilor: — L-asparaginaza.

Ametopterina (Metotrexat) se opune sintezei de ADN și ARN, prin inhibarea enzimatică a transformării acidului folic în folinic, blocînd astfel utilizarea sa ca transportor de formiat în sinteza de baze purinice și pirimidinice. Foarte toxic hepatic și medular, metotrexatul se mai folosește numai în poliartrita psoriazică agresivă.

Este comercializat în comprimate de 2,5 mg și fiole de 5 și 50 mg. Doza imunodepresoare este de 0,1 mg/kg/zi (2—3 comprimate), administrată dimineața, zilnic sau la 2—4 zile, pentru 4—6 săptămîni. Reacțiile adverse vor fi discutate într-un subcapitol comun. Unii autori recomandă corectarea unora din efectele toxice prin adăugarea de acid folinic.

6-mercaptopurina (Purinetol) inhibă competitiv formarea acidului xantilic şi adenilsuccinic (precursori ai xantinei şi adeninei) precum şi sinteza purinelor prin inhibiţie competitivă de tip *feed-back*. Inhibă deci formarea acizilor nucleici în fazele primare. Se foloseşte în tratamentul poliartritei reumatoide, artropatiilor din colagenoze, sindromului Sjögren. Este practic înlocuit de azathioprină. Este prezentat în comprimate de 50 mg. Doza imunodepresoare este de 2,5 mg/kg/zi. Allopurinolul întîrzie degradarea sa fără a-i accentua efectele toxice.

6-metil-mercaptopurina, azathioprina (Imuran) este derivatul imidazolic al 6-mercaptopurinei şi acţionează competitiv datorită asemănării sale cu hipoxantina. Este imunodepresoare prin metaboliţii activi rezultaţi din degradarea sa în ficat. Azathioprina este mai bine tolerată decît 6-mercaptopurina. Experienţa clinică a dovedit eficacitate mai mare în hepatitele cronice active, lupusul sistemic şi sindromul Sjögren. În poliartrita reumatoidă, succesul este inconstant.

Imuranul este prezentat în tablete de 50 şi 100 mg. Doza zilnică este la inducţie de 3 mg/kg/zi (200 mg), iar la întreţinere de 1 mg/kg/zi.

5-fluoro-uracilul şi L-asparaginaza au fost folosite rareori în mod experimental în bolile reumatice, cu toxicitate foarte periculoasă.

Agenţii alkilanţi. Posedă grupări alkil ce se leagă rapid cu numeroşi radicali (NH_2, SH) ai bazelor purinice sau pirimidinice, determinînd depurinarea ADN şi împiedicînd duplicarea ADN, sau „citirea" acestuia de către ARN mesager. Grupările alkil sînt cloretilul şi etilenamină, care se transformă prin ciclizare în etilenamoniu, ce reacţionează energic cu radicalii organici amintiţi.

Alkilanţii, acţionînd pe metabolismul sintezelor proteice, reduc şi sinteza de anticorpi (ciclofosfamida). Inhibînd metabolismul energetic al celulelor (scade NADP necesar glicolizei aerobe), ciclofosfamida reduce activitatea macrofagelor precum şi diferenţierea imunoblaştilor. Clorambucilul are un efect depresor specific al hipersensibilităţii tardive prin efect metabolic.

Principalii alkilanţi folosiţi în prezent sînt:

— ciclofosfamida (Endoxan),
— clorambucilul (Leukeran),
— Thio-TEPA (Girostan).

Ciclofosfamida (Endoxan) este prezentată sub formă de tablete de 50 mg şi flacoane pentru administrare endovenoasă sau intracavitară de 106 şi 213 mg.

Doza imunodepresoare în poliartrita reumatoidă este de 200 mg/zi, la inducţie şi 50—100 mg/zi, la întreţinere. Curele de ciclofosfamidă pot fi foarte lungi (Fosdik — 4 ani).

Clorambucilul (Leukeran) este utilizat larg de şcoala franceză, care-l consideră mai maleabil. Se prezintă în tablete de 2 mg. Doza imunodepresoare este de 0,2 mg/kg/zi, la inducţie (10—14 mg/zi). Cura de întreţinere durînd indefinit se face cu 2—4 mg/zi.

Thio-TEPA (Girostan) se mai aplică azi intraarticular în scop imunodepresor local, cu rezultate favorabile în circa 30% din cazurile de poliartrită reumatoidă (Delbarre).

Fiolele de 10 mg (1 ml) se injectează intraarticular săptămînal.

Antimitoticele. În reumatologie se foloseşte colchicina (alcaloid din bulbul şi seminţele brînduşei de toamnă). Ea inhibă mitozele în metafază şi dezorganizează fusul de diviziune. În artritele gutoase acţionează, îndeosebi în atacul acut, prin inhibarea inflamaţiei microcristaline.

Colchicina se prezintă în comprimate de 1 mg administrîndu-se 1—3 mg/zi. Ceilalţi alcaloizi antimitotici (colcemidul, podofilina şi cei extraşi din *vinca rosea)* nu se folosesc curent în reumatologie. Un derivat al acidului podofilinic (Profenid) a fost utilizat în poliartrita reumatoidă cu rezultate moderat favorabile.

Antibioticele antimitotice. Antibioticele dotate cu activitate antitumorală sau antileucemică au fost încercate şi în scop imunodepresor. Ele sînt însă foarte toxice şi au efecte de scurtă durată, imprevizibile. Se cunosc actinomicinele A, C, D, mitomicina, rubidomicina.

Cloramfenicolul. Plecînd de la efectele toxice medulare, unii autori au atribuit cloramfenicolului efect imunodepresor, folosindu-l cu rezultate bune în tratamentul general şi local al poliartritei reumatoide. Mecanismul său intim în sinteza proteică este blocarea fixării ARN mesager pe ribozomi şi împiedicarea acţiunii ARN de transfer pe aceeaşi ribozomi. Se foloseşte în doză de 1,5—2 g/zi, în cure de 10—21 zile, cu reluări intermitente. Este util în puseurile de acutizare ale PR, prin acţiunea sa complexă, pe infecţiile de focar şi imunodepresoare. Se utilizează şi în infiltraţii locale intraarticulare.

Alături de drogurile imunodepresoare, în reumatologie se mai utilizează în acelaşi scop:
- radiaţiile X;
- serurile şi globulinele antilimfocitare;
- corticoterapia (doze mari);
- imunodepresia prin anticorpi specifici pasivi;
- D-penicilamina.

Rőntgenterapia. Folosită îndeosebi pentru efectul său antiinflamator pe faza celulară a inflamaţiei, radiaţia rőntgen are şi acţiuni imunodepresoare, atunci cînd se administrează doze medii şi mari.

Mecanismele acţiunii imunodepresoare constau în:
- efect limfolitic în ganglioni, splină, infiltrate tisulare, sînge periferic;
- distrugerea sau reducerea metabolismului macrofagelor;
- efect de reducere a metabolismului energetic şi secretor al celulelor din focarul inflamat, care eliberează astfel mai puţini mediatori chimici, glicoproteine cu structură alterată, fibre de colagen (noi stimuli antigenici).

Iradierea generală sau locală cu raze rőntgen se face după tehnici standardizate. Astfel, iradierea generală se face în şedinţe de 500—800 R (practic nefolosită în reumatologie).

Iradierea locală se face în şedinţe de 100 R repetate la 2 zile, pînă la doza totală de iradiere de 2 000 R (exemplu: spondilartrita anchilopoietică).

Interesantă este iradierea extracorporeală a sîngelui în boala lupică şi transplantul de organe.

Iradierea prin folosirea izotopilor radioactivi poate fi efectuată pe cale generală (cobaltotron), sau pe cale locală (sinoviorteze cu Au^{198}, Y^{90}).

Utilizarea radioterapiei în clinica reumatologică se face în mod deosebit pentru efectul său antiinflamator local, contîndu-se pe efectul imunodepresor local numai în cazul sinoviortezelor beta-radiante.

Rőntgenterapia se însoţeşte de reacţii adverse, printre care cele mai importante sînt: deprimarea medulară cu riscul aplaziei, efect teratogen, hipoplazie gonadică şi intestinală, pericardită radică, osteoporoză, alopecie.

Serurile antiinflamatoare. Apărute ca o necesitate în transplantul de organe, serurile și globulinele antilimfocitare au fost încercate cu succes în poliartritele reumatoide cu agresivitate excesivă prin arterite necrozante și în sindromul Sjögren.

Nu se cunosc alte utilizări în reumatologie.

Corticoterapia în scop imunodepresor. Foarte eficace ca antialergică, corticoterapia este slab imunodepresoare în clinica umană, la dozele utilizabile în prezent. Administraţi în boli al căror mecanism este necunoscut, dar presupus imunopatogen, corticoizii pot avea efecte favorabile, datorită acţiunii antiinflamatoare pe inflamaţia imunologică și mai puţin datorită efectului imunodepresor care interferează în special hipersensibilitatea de tip tardiv.

Mecanismele prin care corticoizii devin imunodepresori sînt:

— limfocitopenia cortizonică (mai evidentă la șoarece decît la om);

— inhibarea proliferării celulare limfocitare (demonstrată în culturi);

— modificarea proprietăţilor membranelor limfocitare și macrofage, în special a încărcării electrice;

— scăderea sintezei de ARN mesager (deci și a „inflamaţiei antigenice“ care cuprinde ARN transmis de la macrofag la limfocit);

— scăderea sintezei de anticorpi la om, la doze de cortizol de peste 1 000 mg/zi (prednison 40 mg), în timpul răspunsului imun primar;

— inhibă, în doze mari, hipersensibilitatea mediată celular, prin acţiune pe metabolismul nucleic al limfocitelor efectoare;

— inhibă unele mecanisme imunoefectoare (degranularea bazofilelor, formarea de kinine, traversarea peretelui vascular de către complexele imune solubile, mobilizarea leucocitelor, secreţia de limfokinine).

Corticoterapia generală, îmbinînd efectele antiinflamatoare cu cele imunodepresoare, se folosește în bolile reumatice notate la capitolul corticoterapiei antiinflamatoare.

În lupusul eritematos sistemic agresiv, cu manifestări neurologice, sau cu glomerulită lupică foarte activă, dozele de corticoizi se cresc pînă la titruri imunodepresoare (2—2,5 mg/kg/zi). Aceeași atitudine se recomandă în: poliartrita reumatoidă agresivă, cu arterite necrozante și visceropatii, miocardopatia sclerodermică, dermatopolimiozita agresivă, arteritele nodulare sau necrozante. În aceste situaţii, corticoterapia devine un adjuvant preţios al drogurilor imunodepresoare, permiţînd scăderea bilaterală a dozelor, în vederea reducerii reacţiilor adverse cunoscute ale ambelor grupe medicamentoase.

Imunosupresia specifică prin anticorpi pasivi. Administrarea în circulaţie a unor anticorpi specifici neutralizanţi ai antigenului cunoscut produce sistarea răspunsului imun primar (McConaheg, 1967). Pentru reducerea răspunsului secundar sînt necesare doze mari de anticorpi pasivi, inocularea fiind utilă imediat după contactul cu antigenul (Cerottini, 1970).

Alloanticorpii pasivi reduc formarea de limfocite mici sensibilizate, efectoare (K) în cadrul hipersensibilităţii tardive (Brunner, 1969).

Acest mod terapeutic a fost aplicat cu succes în clinica izoimunizării Rh fetale și în transplantul renal.

Există perspective în tratamentul PR cu alloanticorpi pasivi anti-Ig G (Cerottini, 1971).

D-penicilamina. Utilizată iniţial în tratamentul bolii Wilson (ciroza lenticulară) pentru efectul chelator al ionilor bivalenţi (Cu^{++}, Mg^{++}), D-penicilamina a fost încercată şi în tratamentul poliartritei reumatoide agresive cu arterite necrozante şi al sclerodermiei (Miellke şi De Sèze). Este considerată ca un agent imunodepresor, datorită următoarelor acţiuni evidenţiate la doze foarte mari:

— chelarea cuprului necesar enzimelor sintezei proteice de anticorpi (în special a enzimelor cu grupări libere SH);

— scăderea titrului factorilor reumatoizi serici, prin depolimerizarea macromoleculelor (complexelor $_1$IgM FR — $_4$IgG) la nivelul punţilor SH — SH;

— scăderea dimensiunilor complexelor imune solubile, care devin nepatogene, fiind preluate de drenajul sistemului reticulohistiocitar;

— favorizarea maturării colagenului secretat de fibroblaşti, reducînd puterea antigenică a precursorilor imaturi ai colagenului (Kriegel).

Schumacher găseşte D-penicilamina drept blocant al receptorilor membranei limfocitare. D-penicilamina inhibă sistemul glucozo-oxidaze-peroxidaze precum şi degradarea hialuronatului.

Modul de administrare al D-penicilaminei este următorul: 150—300 mg/zi în priză unică o perioadă de 20—30 zile urmată de creşterea dozei în funcţie de efectul clinic cu 150—300 mg lunar pînă la doza maximă de 750 mg pe zi. Această doză se menţine în platou 30—60 zile după care se scade progresiv pînă la doza minimă de control a fenomenelor artritice. Efectele secundare severe impun supravegherea periodică (lunar) a examenului de urină, hemogramei şi a enzimelor citolitice hepato-musculare. Adăugarea de vit. B_6 reduce unele efecte secundare. D-penicilimina este o medicaţie de bază a poliartritei reumatoide fiind utilă în sclerodermie şi poliartrita psoriazică.

9.4.5.2. REACŢIILE ADVERSE ALE TERAPIEI IMUNODEPRESOARE

Mijloacele imunodepresoare aflate în prezent la dispoziţia clinicienilor prezintă numeroase şi grave reacţii adverse, moartea iatrogenă, fiind de exemplu apreciată la 2,2% din cazurile tratate cu clorambucil (J.B. Paollaggi).

Doi din trei pacienţi trataţi în scop imunodepresor prezintă efecte secundare nedorite. În ordinea gravităţii, reacţiile adverse sînt următoarele:

A. *Scăderea rezistenţei la infecţii.* Accidentele infecţioase acute din cursul terapiei imunodepresoare pot cauza moartea bolnavilor. Cele mai grave sînt: septicemia stafilococică, cu gramnegativi, meningoencefalite virotice, septicemia cu micelii, bronhopneumoniile. Mai frecvente sînt pneumoniile acute mixte, virobacteriene.

Tratamentul imunodepresor poate activa tuberculoze pulmonare stabilizate, pielonefrite cronice, angiocolite cronice, osteomielite vechi, focare infecţioase latente amigdaliene, sinuzale, pulmonare.

De aceea se recomandă fie administrarea protectoare a unor antibiotice cu spectru larg (de obicei tetracicline) asociate cu antifungice, fie supravegherea atentă a pacienţilor şi tratarea energică a oricăror infecţii acute. Se pot asocia gamaglobuline umane în infecţiile virale şi în septicemii.

Preexistența infecțiilor cronice citate constituie o contraindicație de principiu a terapiei imunodepresoare.

B. *Hipoplazia medulară.* Efectul de deprimare a măduvei hematogene este direct proporțional cu efectul terapeutic imunodepresor, astfel încît sînt autori care consideră eficace acel imunodepresiv care realizează citopenii periferice apreciabile. Considerăm că este un punct de vedere particular.

În ordinea frecvenței apar:

— leucopenia (prin mecanism direct medular nucleic) prezentă la toate imunodepresoarele;

— anemia, îndeosebi după antifolice și metotrexat;

— trombocitopenia este rară și tardivă, în special după alkilanți.

Apariția citopeniilor notabile, sub anumite limite critice, impune sistarea drogului imunodepresor sau a razelor X. Aceste limite sînt în experiența noastră de: 3 500 leucocite/mm^3, 2 500 000 hematii/mm^3 cu 10 g hemoglobină, 80 000 trombocite/mm^3.

Aplazia medulară apare în cazul depășirii dozelor uzuale, prelungirii curelor, reacțiilor particulare medulare la drog. Este deosebit de gravă putînd provoca moartea iatrogenă. Tratamentul său constă în transfuzii de sînge, „transplant" de măduvă hematogenă, vitamina B_6, anabolizante, derivați testosteronici în doze mari (vezi cap. 6).

Hemograma periodică (săptămînal) este imperios necesară în supravegherea tratamentului imunodepresor.

C. *Manifestările digestive.* Majoritatea drogurilor imunodepresoare au o toleranță digestivă precară, pacienții prezentînd frecvent grețuri, reducerea apetitului.

Diareea apare după cure prelungite datorită distrugerii epiteliului intestinal (celule cu durată de viață scurtă și multiplicare rapidă). Dacă se continuă tratamentul poate apare o enteropatie hemoragică gravă cu mortalitate ridicată. Apariția diareii impune oprirea tratamentului și administrare de acid folic și medicație simptomatică.

Stomatite și gastrite hemoragice pot apărea prin același mecanism.

Manifestările digestive grave apar mai frecvent la antifolice, dar le-am întîlnit și la alkilanți (ciclofosfamidă).

D. *Modificările hepatice.* Drogurile imunodepresoare cresc frecvența hepatitelor virale acute cu Ag HB prezent în ser.

De asemenea, ele produc leziuni toxice hepatocelulare, mergînd de la distrofii diverse pînă la citonecroză (ciclofosfamide) și colestază (alkilanți, radioterapie, D-penicilamină).

Sindromul clinic cuprinde astenie, hepatalgii, icter, iar semnele biologice indică retenție biliară și creșterea transaminazelor serice.

Apariția acestor manifestări impune oprirea tratamentului imunodepresor, remisiunea producîndu-se de regulă spontan în 3—4 săptămîni sub medicație hepatoprotectoare ușoară.

Rareori afecțiunea hepatică evoluează spre fibroză hepatică chiar după oprirea tratamentului imunodepresor.

E. *Acțiunea iritantă locală.* Apare la alkilanți în cazul folosirii endovenoase sau intracavitare (pleură, sinovială, pericard etc.). Se evită acest efect prin diluarea la pH corespunzător a substanței active, adăugarea în prealabil a xilinei și eventual a hidrocortizonului acetat, administrarea lentă și strict intravenoasă.

F. *Manifestările cutanate* se împart în:
- — alergice (eriteme, urticarii, edem Quincke);
- — infecţioase (piodermite, herpes zoster, micoze);
- — dermite de contact (dermita radică).

Alopecia este frecvent întîlnită la ciclofosfamidă, intensitatea ei fiind legată de doză. Părul se regenerează după oprirea terapiei imunodepresoare.

G. *Accidente renourinare.* Litiaza renală urică după Busulfan şi antimetaboliţi este un fapt cunoscut din terapia leucozelor. Se poate folosi profilactic diureza prin ceai din cozi de cireş şi Renogalul, ca şi alcalinizarea urinii.

Pielonefrita cronică acutizată este frecventă, îndeosebi după imunodepresoarele ce afectează sinteza de anticorpi.

D-penicilamina poate provoca leziuni toxice degenerative tubulare, cu riscul insuficienţei renale şi sindrom nefrotic.

H. *Tulburările gonadice.* La bărbat scade maturarea spermatozoizilor, putîndu-se ajunge la azoospermie. La femei se tulbură maturaţia foliculilor, provocîndu-se hipo- şi amenoree. Funcţiile endocrine se normalizează la cîteva luni după întreruperea tratamentului imunodepresor.

I. *Efectul teratogen* apare practic la toate mijloacele imunodepresoare, în primele 3 luni de sarcină.

J. *Efectul mutagen.* Utilizarea chimioterapicelor imunodepresoare provoacă „fracturi“ cromozomiale cu consecinţe imprevizibile. Există obiectiv riscul apariţiei tumorilor limforeticulare prin efect mutagen. De asemenea, utilizarea îndelungată a imunodepresoarelor poate favoriza „ecloziunea“ unor boli maligne de sistem, sau tumorale, prin reducerea apărării antitumorale normale a organismului.

K. *Tulburările enzimatice.* Ciclofosfamida scade glicoliza aerobă şi enzimele dependente prin depleţie de NADP — NAD. Acest efect orientează metabolismul celular spre glicoliza anaerobă, fără modificări clinice evidente.

Reacţii adverse numeroase şi grave fac din terapia imunodepresoare, aşa cum este ea concepută şi folosită azi în reumatologie, o medicaţie de excepţie, de ultimă instanţă.

În reumatologie următoarele boli pot beneficia de terapia imunodepresivă:

- — poliartrita reumatoidă seropozitivă agresivă, rezistentă la tratamentul corticoantiinflamator, sau cu arterite necrozante (D-penicilamină clorambucil, ciclofosfamidă, azathioprină, rőntgenterapie, sinoviorteze betaradiante);
- — artritele în cursul lupusului eritematos sistemic agresiv, cu nefropatie lupică progresivă şi/sau manifestări neurologice (azathioprină, corticoizi în doze mari);
- — artritele din sclerodermia progresivă cu miocardopatie sclerodermică şi/sau artropatii mutilante (ciclofosfamida, D-penicilamina, serul antilimfocitar);
- — artropatiile din arteritele nodoase sau necrozante (ciclofosfamidă, azathioprină, ser antilimfocitar, corticoterapie în doze mari);
- — sindromul Sjögren (radioterapie);
- — poliartrita psoriazică mutilantă, rapid progresivă (metotrexat;)
- — sindromul Behçet (corticoizi plus azathioprină).

În ultimii ani, dezvoltarea posibilităţilor de investigaţie *in vitro* a diverselor verigi ale procesului imunopatogen a determinat apariţia unui concept mai aprofundat asupra tacticii imunodepresiei.

Descoperirea unui deficit imun (aşa cum se întîmplă la boala lupică sau în unele faze ale PR) impune contraindicarea imunodepresiei şi utilizarea unor imunostimulante (levamisol, doze mici de ciclofosfamidă, derivaţii rutinului, vitamina E în doze mari, izoprinozina).

De asemenea, evidenţierea verigii imunopatogene preponderente dictează tipul de imunodepresor eficace (exemplu: clorambucilul în hipersensibilitatea tardivă, D-penicilamina şi ciclofosfamida în doze mari pentru hiperreactivitatea prin anticorpi).

Acest concept al imunomodulaţiei care presupune depresie sau stimulare în raport de constatările biologice se află în fază de verificare pe loturi largi, deschizînd perspective interesante în terapia reumatismelor inflamatorii.

9.4.6. SINOVIORTEZELE

După fundamentarea rolului de organ-ţintă al membranei sinoviale în declanşarea şi întreţinerea inflamaţiei din poliartrita reumatoidă, au căpătat bază fiziopatologică metodele terapeutice de îndepărtare chirurgicală sau chimică a acesteia.

Se înţelege prin sinovierteză (Delbarre) „metoda nechirurgicală de distrucţie-reconstrucţie a sinovialei anormale“. Metoda constă în introducerea intraarticulară a unei substanţe care produce necroza şi eliminarea unui strat celular sinovial variabil ca grosime, înlăturîndu-se celulele participante la procesul inflamator precum şi infiltratul imunologic efector. Refacerea sinovialei se face prin ţesut cicatriceal hipofuncţional (Delbarre, Giraudon). Metoda apare astfel cu acţiune antiinflamatoare şi imunodepresoare locală.

Se folosesc pentru sinoviorteză (sinovectomie chimică) izotopii emiţători de radiaţii beta, acidul osmic şi sărurile de sodiu ale acizilor graşi (Varicocid).

Utilizarea intraarticulară a imunodepresoarelor citostatice sau citotoxice, a aurului coloidal neradioactiv, a antipaludicelor şi cloramfenicolului nu se încadrează în noţiunea de sinoviorteză, ci reprezintă folosirea locală a unor medicamente care pot acţiona şi pe cale generală, în vederea concentrării mai mari în sinovială.

Sinoviorteza beta-radiantă este cel mai frecvent utilizată de şcoala franceză. Se injectează strict intraarticular aur coloidal 198 sau rhenium 186 pentru coate, pumni, glezne (doză medie 3 mCi), ytrium 90 pentru genunchi (4–5 mCi) şi erbium 179 pentru articulaţiile mici (metacarpofalangiene 1mCi).

Injectarea paraarticulară este urmată de necroze ale ţesutului periarticular cu cicatrice vicioase.

Experienţa noastră în poliartrita reumatoidă, după o observaţie medie de 4 ani, folosind Au^{198}, indică rezultate bune şi foarte bune locale la 70% din cazuri. Delbarre pe o experienţă mai mare, cu izotopi variaţi, găseşte efecte favorabile la 80–90% din pacienţi. Efectele secundare ale sinoviortezei beta-radiante sînt minore şi controlabile (exacerbarea temporară a durerii, eritem local). Iradierea gonadelor şi generală în spectrul gama este echivalentă cu cea realizată într-o radiografie de bazin. Sinoviorteza beta-radiantă face parte din complexul terapeutic al poliartritei reumatoide, îmbunătăţeşte condiţia corticoterapiei, ajută la sevrajul cortizonic, protejează articulaţiile tratate de noi puseuri inflamatorii pe durată variabilă.

Sinoviorteza cu acid osmic, agreată în ţările scandinave constă în introducerea intraarticulară a 1—5 ml din soluţia 1% sau 2% după tehnica lui Berglőf care, pentru evitarea reacţiilor adverse (puseu inflamator) obligă la asocierea xilinei şi hidrocortizonului.

Rezultatele favorabile variază în statisticile diverşilor autori între 60—100% în poliartrita reumatoidă.

Sinoviorteza cu Varicocid a fost efectuată pe un lot restrîns, cu rezultate imediate foarte bune (D. Niculescu), dar nu au fost comunicate rezultate după o observaţie mai îndelungată.

Sinoviorteza este o metodă terapeutică simplă, uşor aplicabilă prin puncţie articulară chiar şi în ambulator. Ea poate fi repetată la un interval de 6 luni, pe aceeaşi articulaţie. Metoda se foloseşte curent în poliartrita reumatoidă, cea seropozitivă răspunzînd mai frecvent favorabil, în artropatiile cronice de etiologie neprecizată, în artrozele aflate în puseu inflamator.

Se va evita sinoviorteza beta-radiantă la tineri sub 40 de ani şi la femei în perioada de fertilitate.

9.4.7. TRATAMENTUL CHIRURGICAL ÎN REUMATOLOGIE

Chirurgia artropatiilor reumatismale a căpătat un loc important în îngrijirea şi recuperarea bolnavilor reumatici.

Sinovectomiile chirurgicale se practică din 1915 (Swett) pentru poliartrită reumatoidă. Îndepărtarea sinovialei inflamate se indică în poliartrita reumatoidă, spondilartrita anchilopoietică (formă periferică), monoartritele cronice de etiologie neprecizată, cu panus sinovial. Intervenţia se practică cît mai precoce (în medie sub 5 ani de la debutul bolii), înaintea afectării radiologice a interliniei articulare, de către chirurgi cu experienţă specială în acest domeniu. Excizia cît mai largă a sinovialei articulare şi peritendinoase este urmată de refacerea sinovialei patologice în 9—12 luni (de Sèze).

Beneficiul terapeutic apare la 25—75% din pacienţi, depinzînd de momentul sinovectomiei în evoluţia bolii.

Sinovectomia chirurgicală s-a practicat la toate articulaţiile periferice, necesitînd o laborioasă îngrijire postoperatorie.

Intervenţiile paleative constau în capsulotomii, tendonectomii şi artrodeze în poziţii convenabile funcţional. Ultimele se practică din ce în ce mai rar astăzi.

Artroplastiile. Dezvoltarea posibilităţilor de abordare articulară şi descoperirea modelelor moderne de proteze totale fac din artroplastii metoda de elecţie a corectării anchilozelor şi deformărilor tardive din reumatismele inflamatorii cronice.

La şold se practică artroplastia totală prin proteză MacKee (cap femural şi cotil metalic, lubrifiat siliconat). Operaţia este dificilă, riscul infecţiei este ridicat, dar 80% din pacienţi beneficiază de recuperare practic completă.

Articulaţiile metacarpofalangiene şi interfalangiene sînt protezate cu o lamă de silastic suplu, care permite flexia şi extensia, cu condiţia păstrării sau recuperării tendoanelor flexorilor şi extensorilor.

Chirurgia modernă oferă astăzi șanse de mobilizare bolnavilor de poliartrită reumatoidă, spondilartrită anchilopoietică rizomelizată, artropatie psoriazică deformantă, condamnați pînă acum la anchiloză.

9.4.8. BALNEOFIZIOTERAPIA

Tratamentul cu agenți fizici reprezintă un adjuvant prețios în terapia bolilor reumatice, în special cele degenerative.

Mecanismele de acțiune ale factorilor balneo-hidroterapici și fizioterapici sînt nespecifice, patogenice și simptomatice.

Procedurile hidrotermoterapice sînt antiinflamatoare, miorelaxante, îmbunătățesc circulația în anumite teritorii musculoosteoarticulare, au efect trofic general pe țesuturi.

Balneoterapia este un desensibilizant nespecific.

Electroterapia modifică permeabilitatea membranelor celulare la mediatori chimici și enzime lizozomale.

Fototerapia și razele ultraviolete au efect analgezic și sedativ general.

Nu trebuie uitat efectul asociat al repausului fizic și psihic, hrana adecvată, exercițiile fizice.

Principalele metode balneofizioterapice sînt:

— folosirea factorilor naturali balneari în stațiunile Felix-Oradea, Herculane, Amara, Eforie, Tekirghiol, Govora, Mangalia;

— hidroterapia:
  — băi în lacurile naturale (reci);
  — băi calde în recipiente amenajate folosind apele naturale;
  — băi calde în recipiente cu soluții de plante, cu bule de gaze;
  — împachetări cu peloizi;
  — dușuri, masaje, băi parțiale, duș subacvatic.

Toate aceste proceduri au caracter excitant și sînt contraindicate în reumatismele inflamatorii aflate în puseu evolutiv, sau în reumatismele degenerative „încălzite";

— electroterapia:

— galvanoterapia simplă, sau în scop ionoforetic, este utilă în inflamațiile acute articulare, musculare, periarticulare, bursale etc.; se pot vehicula prin ionoforeză, folosind curentul continuu, săruri de calciu, novocaină, fenilbutazonă, hidrocortizon, iodură de potasiu;

— faradizarea (curenți de joasă frecvență, diadinamici) în boli degenerative „încălzite";

— nemectron (curenți de frecvență medie) în inflamații cronice;

— diatermia și unele ultrasunete au efect antialgic redus, în schimb provoacă un excelent efect trofic local;

— sonoterapia — ultrasunetele au efect antialgic-antiinflamator local, fiind utile în radiculitele vertebrale;

— fototerapia are rol sedativ, analgezic, desensibilizant, trofic și excitant pentru parezele prin compresie vertebrală;

— cîmpurile electromagnetice au efect antialgic și sedativ general;

— radiațiile infraroșii se utilizează în scop excitant în procesele retractile, fibrozitice, superficiale.

9.5. TRATAMENTUL PRINCIPALELOR BOLI REUMATISMALE

9.5.1. REUMATISMUL POLIARTICULAR ACUT (RPA)

Tratamentul RPA are ca obiective:

— sterilizarea de streptococ beta-hemolitic;

— reducerea şi suprimarea inflamaţiei reumatismale acute articulare şi viscerale;

— prevenirea şi tratarea endomiocarditei reumatice;

— tratamentul simptomatic al complicaţiilor RPA (coree, insuficienţă cardiacă etc.);

— prevenirea recidivelor ulterioare;

— prevenirea atacului iniţial.

În criza acută de RPA pacientul este aşezat în repaus la pat, alimentat hiposodat, hiperlichidian în faza febrilă, normocaloric, discret hiperproteic.

Sterilizarea streptococului beta-hemolitic se face prin cură de penicilină G cristalină administrată intramuscular la 3—4 ore în doză zilnică de 1 600 000 U.I., timp de 10 zile. Se administrează apoi benzatilpenicilină (Moldamin) în doză de 600 000 U.I. la 7 zile, intramuscular. În cazul alergiei la penicilină se foloseşte eritromicina în doze de 1,6 g oral pe zi, 10 zile, urmată de sulfamide retard (sulfafenazonă). Tratamentul antiinflamator în faza acută se face cu: acid acetilsalicilic în formele oligoarticulare, cu afectare moderată a probelor biologice, sau cu corticosteroizi în toate celelalte forme. Acidul acetilsalicilic se administrează în doze de 3 g/zi la copii sau 6—8 g/zi la adulţi, astfel încît nivelul salicilemiei să atingă, în faza acută, 25—30 mg%. După 3—4 săptămîni, dacă nu apar complicaţii, doza se reduce la 6 g/zi şi după alte 6—8 săptămîni doza poate fi redusă la 4 g/zi, doză cu care tratamentul se va mai continua încă 6 săptămîni.

Corticoterapia se face de regulă cu Prednison în doze de 60 mg/zi la adult, administrate la 6 ore (ARA —1973). La copil se folosesc 2—1,5 mg/kg/zi, la debutul bolii. Doza iniţială se administrează timp de 10—14 zile, după care, controlînd evoluţia VSH, se scade progresiv doza zilnică cu 5 mg la 4—5 zile, astfel încît VSH să se afle în continuă scădere. După 6 săptămîni la adult şi după 9 săptămîni la copil se face sevrarea cortizonică prin scădere lentă şi adăugare finală de ACTH retard (50—100 U).

Uneori evoluţia bolii (creştere de VSH sub corticoterapie) impune adaptarea corticoterapiei proporţional. Este atît de neobişnuită această situaţie, încît prezenţa ei ne face să ne gîndim la o altă afecţiune decît la RPA.

Alteori, la reducerea prea bruscă a corticoterapiei, apare fenomenul de „*rebound*“ articular, care impune reluarea dozelor mari de corticoizi şi scăderea mai lentă a acestora.

Se recomandă ca, în cazul corticoterapiei singulare, din momentul scăderii la jumătate a dozelor iniţiale, să se adauge acidul acetilsalicilic în doze medii (3—4 g/zi), care reduce substanţial incidenţa „*rebound*“-ului.

Prezenţa carditei reumatismale confirmate obligă la corticoterapie prelungită (10 mg Prednison/zi, timp de 2—3—6 luni).

Se iau toate măsurile de evitare a efectelor secundare ale corticoterapiei şi saliciloterapiei specificate în capitolul general.

Fenilbutazona şi Indometacinul nu au intrat în practica curentă a terapiei RPA.

Tratamentul simptomatic al complicaţiilor constă în:

- barbiturice, cloralhidrat, în coreea reumatică;
- tonicardiace şi saliuretice de tip spironolactone, în caz de insuficienţă cardiacă;
- puncţie evacuatoare şi hidrocortizon local, în caz de serite reumatice.

Apariţia acestor complicaţii nu trebuie să determine întreruperea intempestivă a corticoterapiei.

Criteriile de apreciere a eficacităţii tratamentului şi a vindecării sînt: normalizarea temperaturii, pulsului şi a VSH, retrocedarea sau fixarea modificărilor electrocardiografice.

Profilaxia recidivelor de RPA se face prin lupta împotriva infecţiei cu streptococ beta-hemolitic, gr. A.

Se pot administra:

- penicilină V oral în doze de 200—400 000 U.I. zilnic;
- benzatilpenicilină G cîte un flacon de 1 200 000 U.I. la 10—14 zile;
- sulfadiazină 1 g/zi la alergici (sau sulfafenazonă 1 g/zi).

Durata profilaxiei antimicrobiene pasive este de 2 ani pentru adultul fără cardită. Copilul face această profilaxie pînă la vîrsta de 18 ani.

Pacienţii cu cardită reumatismală fac indefinit profilaxie, urmărind titrul ASLO la 6 luni.

Apreciem ca utilă eradicarea focarelor infecţioase streptococice sub protecţie antibiotică cu Penicilină G 1 200 000 U/zi, timp de 7 zile (sau Eritromicină la alergizaţi), la un interval de minimum două luni de la sevrarea corticoterapiei.

Profilaxia primului atac de RPA se face prin depistarea infecţiilor streptococice (angine, amigdalite, sinuzite, granuloame abcedate, scarlatină, plăgi infectate, erizipel) şi tratarea lor energică cu Penicilină în vederea sterilizării.

Profilaxia endocarditei (reumo) septice se face prin protejarea antiinfecţioasă a tuturor posibilităţilor septice (avort, extracţie dentară, piodermite etc.).

9.5.2. POLIARTRITA REUMATOIDĂ

Tratamentul poliartritei reumatoide trebuie să ţină seama de:

- stadiul clinico-evolutiv al bolii;
- forma clinică mai mult sau mai puţin agresivă;
- vîrsta, sexul şi ocupaţia pacientului;
- rezultatele tratamentului anterior.

Tratamentul PR la debut. În faza de artrite acute se indică repaus, regim alimentar normocaloric, hiperproteic, de protecţie digestivă, psihoterapie.

Tratamentul antiinflamator este reprezentat în primul rînd de Aspirină (3—4 g/zi). Toleranţa personală la aspirină este variată şi variabilă.

Dacă Aspirina este suficientă, artropatiile cedează şi în circa două luni se rămîne la o doză de întreţinere de 1 g zilnic, dimineaţa, la mobilizarea din pat. De obicei, însă, ea este insuficientă. În acest caz se adaugă antipaludicele de sinteză în doză iniţială de 800 mg Clorochin sau 1 200 mg Hidroxiclorochin, 7—10 zile, cu scădere la doze de întreţinere de 200 mg Clorochin sau 400 mg Hidroxiclorochin, administrate intermitent (20 de zile pe lună). Efectele favorabile apar la 50% din pacienţi după 6 săptămîni. Se iau măsurile de protecţie digestivă şi oftalmologică corespunzătoare.

Într-o primă etapă utilizăm deci asociaţia Aspirină-antipaludice de sinteză. Intoleranţa la Aspirină obligă la înlocuirea acesteia.

Se folosesc acum Indometacinul, fie în doze orale de 100—150 mg/zi, fie supozitoare de 75 mg (2/zi) sau Fenilbutazona (750 mg/zi oral, sau 500 mg/zi, în două supozitoare).

Asociaţia de Indometacin (50 mg/zi la întreţinere) cu antipaludice are şanse mai mari de oprire a evoluţiei bolii. În acest moment se recomandă efectuarea bilanţului infecţiilor de focar sau viscerale din organism, în vederea eradicării lor antibiotice sau chirurgicale.

În caz de eşec, prin trecerea bolii în stadiul II Steinbrocker (tumefieri fuziforme constante, cu panus sinovial şi leziuni minime radiologice) se indică crizoterapia. Se foloseşte aurotiomalatul (Tauredon) după schema cu 10—20—50 mg săptămînal pînă la doza totală de 1 g. Tratamentul se face sub control hematologic, hepatic, renal şi cutanat periodic. Efectele favorabile apar la 2/3 din pacienţi, după minimum 8 săptămîni de tratament.

Tratamentul PR în stadiul II. Utilizăm în primul rînd asocierea antiinflamatoare — antipaludice — aur. În acest stadiu devin utile mijloacele terapeutice locale:

— infiltraţia intraarticulară cu corticoizi-dépôt (Dépôt-medrol);
— sinoviorteza beta-radiantă, sau cu acid osmic;
— sinovectomia chirurgicală la artritele cu panus excesiv;
— röntgenterapia antiinflamatorie pe articulaţiile afectate (mai puţin folosită în ultimii ani datorită superiorităţii celorlalte metode);
— fizioterapie;
— exerciţii fizice pentru musculatura periarticulară în fazele de acalmie.

În formele puţin agresive, asociaţia antiinflamatoare-antipaludice-crizoterapie-sinoviorteze este de obicei eficace, stabilizînd boala prin revenire la normal a articulaţiilor şi lipsa puseurilor inflamatorii.

Formele agresive reclamă însă folosirea corticoterapiei. Principiul tratamentului cu corticoizi în PR este utilizarea de cît mai scurtă durată, în doze cît mai mici, avînd ca obiectiv permanent sevrarea cortizonicelor.

Efectul corticoterapiei este spectaculos şi pacientul se desparte cu greu de drogul „minune“, fără a cunoaşte însă riscurile corticodependenţei ce se poate instala.

De aceea, pacienţii vor fi lămuriţi şi vor colabora la sevrarea cortizonicelor prin asociere de antiinflamatoare — analgezice nesteroide, utile şi după efectuarea unor sinoviorteze sau sinovectomii chirurgicale, primele fiind în mod deosebit indicate în această etapă.

Doza zilnică de corticoizi în PR agresivă stadiul II nu va depăşi 40 mg, cu scădere în 4—6 săptămîni, în vederea sevrajului.

Instalarea corticodependenţei se produce la 20% din pacienţii trataţi şi ea se manifestă prin puseuri inflamatorii la încercările de sevrare, sau chiar de reducere a corticoizilor sub anumite doze prag. Trebuie să evităm sistematic această situaţie. Dacă totuşi se ajunge aici, doza de întreţinere trebuie adusă la maximum 10 mg Prednison/zi, prin asociere de antiinflamatoare nesteroide (Indometacin, Brufen, fenamaţi), de corticoizi dépôt intraarticular, sinoviorteze şi sinovectomii, antipaludice, aur.

Corticoterapia de întreţinere poate fi efectuată prin Synacten (ACTH) retard, reacţiile adverse fiind mai puţin grave.

O alternativă modernă eficace la aur este D-penicilamina, care determină 80% succese persistente.

Clorambucilul este mai maleabil. Se începe cu 10—14 mg/zi (0,2 mg/kg/zi), după care doza se scade progresiv în 6 săptămîni, sub control hematologic săptămînal, la o doză de întreținere de 2—4 mg/zi, timp îndelungat. Sîntem adepții asocierii de antibiotice cu spectru larg intermitent în scop protector (Tetraciclină + Stamicin —cicluri de 10 zile).

Experiența personală a medicului, eșecul la Clorambucil (apreciabil numai după minimum 8 săptămîni), sau apariția reacțiilor adverse majore pot determina fie schimbarea imunodepresorului, fie renunțarea la el. Ciclofosfamida (inițial 200 mg, la întreținere 50 mg/zi) dă rezultate sensibil egale, fiind însă mai greu tolerată (60% rezultate bune și foarte bune).

Azatioprina (3 mg/kg/zi) a dus la obținerea —într-un studiu dublu orb (Levy) —de 83% rezultate bune și foarte bune. În alte studii efectuate în S.U.A., azatioprina a determinat reducerea corticoterapiei necesare zilnic la jumătate și la ameliorarea clinică a tumefierilor articulare și redorii matinale măsurate obiectiv. Folosite în dozele amintite, respectînd contraindicațiile și corectînd efectele secundare, imunodepresoarele nu se mai însoțesc, în studiile ultimilor 5 ani de gravele complicații cauzatoare de moarte iatrogenă.

În PR excesiv agresive, cu arterite necrozante, Mielhke și de Sèze au comunicat rezultate favorabile cu D-penicilamină (500 mg la început, creștere la 1 500 mg/zi, apoi întreținere cu 500 mg/zi) la 80% din cazuri. Reamintim beneficiile curei îndelungate cu doze mici (250 mg/zi).

Tratamentul PR în stadiul III. În stadiul modificărilor radiologice importante, al deformărilor, devierilor și luxărilor articulare, tratamentul vizează în primul rînd efectul antalgic. Aspirina, Brufenul, Indometacinul, fenamații, diclofenacul (Voltaren) sînt folosiți separat sau în asociere, corectînd în special toleranța digestivă precară la pacienții cu PR. Stadiul III este depășit pentru antipaludice și aur.

Corticoterapia poate fi folosită în puseurile inflamatorii, sau este impusă menținută prin corticodependență.

Sinoviortezele au efect pur local, protejînd numai articulația respectivă de noi puseuri evolutive, fără a influența evoluția generală a bolii.

Sinovectomiile sînt ineficiente.

Devin utile operațiile de corectare a deformărilor sau prevenirea chirurgicală a acestora prin capsulotendotomii.

Imunodepresia este iluzorie. Ea poate fi încercată cel mult în formele deosebit de agresive visceral, pentru ameliorarea condiției corticoterapiei de întreținere.

Tratamentul PR în stadiul IV. În acest stadiu terminal se folosesc anabolizante, perfuzii cu sînge, antalgice. Se practică artroplastii cu proteze totale articulare în articulațiile de importanță majoră.

Condus astfel, tratamentul PR trebuie și poate să prevină sau să întîrzie mult apariția stadiilor tardive ale bolii (III și IV).

Tabelul 9.IV

Folosirea mijloacelor terapeutice în raport cu stadializarea PR

	St. I	St. II		St. III	St. IV
		forme neagresive	forme agresive		
Aspirina	+	+	±	+	—
Indometacin	+	++	++	++	+
Brufen	—	+	—	+	++
Antipaludice sint.	+	++	++	—	—
Săruri de aur	—	++	++	—	—
Corticoterapia	—	—	++	++	+
Sinoviorteze	+	++	++	+	—
Sinovectomii	—	+	+	±	—
Imunodepresoare	—	—	++	+ (puseuri)	—
Chirurgie reparatorie	—	—	—	+	+
Artroplastii	—	—	—	±	+

9.5.3. SPONDILARTRITA ANCHILOPOIETICĂ (SA)

În spondilartrita anchilopoietică diagnosticul precoce, în stadiul de artrită sacroiliacă, poate permite stabilizarea bolii şi prevenirea anchilozelor. Pacientul trebuie convins că imobilizarea are efecte dezastruoase. Exerciţiile fizice (gimnastica, înotul) trebuie practicate cu regularitate şi perseverenţă. Bolnavul va dormi pe pat tare, va evita poziţiile vicioase la locul de muncă.

Tratamentul activ în formele centrale cuprinde:

— rőntgenterapia pe articulaţiile sacroiliace (şedinţe de 80—100 R alternate, în doză totală de 1 000 R). Deşi există riscul leucemogen al radioterapiei; Silberberg a demonstrat că, într-un lot de 496 pacienţi cu SA supuşi radioterapiei, după 17 ani au făcut leucoză mieloidă un procent egal cu cel de la lotul martor de populaţie. Este necesară protecţia gonadelor;

— antiinflamatoarele specifice pentru SA sînt Fenilbutazona şi Indometacinul. Unii autori (Toone, Mason) recomandă folosirea Fenilbutazonei la doze iniţiale de întreţinere de 100—200 mg în supozitoare la 2 sau 3 zile. Rezultatele noastre clinice recomandă, de asemenea, folosirea Fenilbutazonei în supozitoare de 250 mg la 2 zile în cure prelungite.

Indometacinul, mai bun antalgic, mai puţin antiinflamator, poate fi folosit în cure prelungite de 50—75 mg/zi (supozitoare);

— corticoterapia se indică numai în formele periferice rapid progresive către rizomelizare, cu probe biologice de inflamație intens alterate, sau în formele cu asocieri viscerale (iridociclită, insuficiență aortică activă, rectocolită ulceroasă, boala Whipple, boala Crohn). Se folosește de preferință concomitent cu rőntgenterapia, în cură scurtă de 4—6 săptămîni cu doza inițială de 40 mg/zi Prednison. Se recomandă tratarea inflamațiilor cronice uretroprostatice și profilaxia bolilor venerice. În fazele de acalmie, bolnavii beneficiază de cure balneofizioterapice. În stadiile avansate se pot practica corecții chirurgicale sau ortopedice (osteotomia spinală lombară și dorsală, corset toracic).

În rizomelizări anchilozante se practică artroplastia prin proteză totală (șoldul).

9.5.4. SINDROMUL REITER

În terapia artro-uretro-conjunctivitei Reiter trebuie avută în vedere evoluția bolii în puseuri cu remisiuni spontane după 6—12 săptămîni.

Tratamentul puseului acut. Se indică repaus, psihoterapie, regim hiperlichidian, hiperproteic, normocaloric.

Majoritatea reumatologilor sînt de acord cu administrarea tetraciclinelor în doze de 2 g/zi (4 prize a 500 mg), a Lincomicinei sau a Rowamicinei. Antibioterapia influențează favorabil uretrita, permițînd speranța acțiunii asupra bedsoniilor.

Am obținut foarte bune rezultate în cazul izolării chlamidiilor cu doxiciclină (Vibramicină).

Se asociază tratament antiinflamator:

— corticoterapia locală, în cazul oligoartritelor; corticoizii pe cale generală rămîn o metodă de ultimă instanță;

— Fenilbutazona este specifică sindromului Reiter, în doze zilnice de 600 mg/zi oral, sau 500 mg/zi în supozitoare;

— Indometacinul este de asemenea util, mai bine tolerat în doze de 100—150 mg/zi.

După remisiunea completă nu se indică utilizarea antiinflamatoarelor în scopul prevenirii recidivelor.

Nu împărtășim punctul de vedere al unor autori (Farber) care utilizează Metotrexatul în scop imunodepresor, deoarece sindromul Reiter este o afecțiune infecțioasă, agentul cauzal făcînd parte din grupul bedsoniilor. Formele cronic recidivante justifică utilizarea imunodepresiei.

Pentru conjunctivită se folosesc coliruri cu Hidrocortizon acetat, Cloramfenicol și nafazolin.

Balanita circinată și keratodermia blenoragică impun protecție pentru evitarea suprainfecției.

În formele prelungite, sau cu recidive frecvente, se face educație sanitară în vederea profilaxiei bolilor venerice, se folosesc tetracicline cu acțiune retard (Vibramicină) în cure intermitente, se încearcă crizoterapie, antipaludice, piretoterapie. În aceste forme am obținut rezultate cu asociația levamisol + aur.

9.5.5. POLIARTRITA PSORIAZICĂ (PP)

Terapia *poliatritei psoriazice* este adaptabilă la forma clinicoevolutivă a bolii. Pentru poliartritele mai puțin agresive se indică antiinflamatoare de tip aspirină, fenilbutazonă și indometacin care ameliorează sindromul dureros și diminuă caracterul inflamator al artritelor. Piroxicamul este un antiinflamator relativ specific.

Deseori, însă, este necesară corticoterapia pentru a stăpîni puseurile acute și evoluția bolii.

Se administrează pe cale generală Prednison în doze zilnice de 40—60 mg și corticoizi local în formele oligoarticulare. Cura cortizonică trebuie să fie scurtă, datorită prezenței riscului corticodependenței.

Antipaludicele de sinteză sînt contraindicate. Se încearcă tratamentul cu aur după schema din PR, cu rezultate mai puțin bune și cu reacții adverse cutanate frecvente.

În formele agresive, evoluînd rapid spre distrucții osoase și anchiloze, se încearcă tratamentul cu Metotrexat, care însă este deosebit de toxic pentru măduva hematogenă, ficat (citonecroze) și rinichi. Administrarea sa în scop imunodepresor se face în doze de 2,5—7,5 mg/zi *per os*, sau 8 mg intravenos la 4 zile. Cura nu trebuie să depășească 60 de zile. Rezultate favorabile au fost notate la 60—70% din pacienții tratați.

Sinovectomiile și sinoviortezele au rezultate mai slabe în PP.

Chirurgia reparatoare și artroplastiile își găsesc loc în tratamentul fazelor tardive.

9.5.6. SINDROMUL SJÖGREN

Tratamentul acestei boli rare nu este bine precizat.

Se încearcă:

- röntgenterapia antiinflamatorie a parotidei;
- corticoterapia de scurtă durată;
- imunodepresoarele de tip Clorambucil și Azatioprină;
- simptomatice (antalgice, picături oculare cu soluția 5% metilceluloză).

9.5.7. ARTROZELE, POLIARTROZELE, DISCARTROZELE

Obiectivele terapiei bolilor reumatice degenerative sînt: reducerea durerii articulare, restaurarea funcției articulare, prevenirea progresiei bolii prin îndepărtarea factorilor endocrini și constituționali favorizanți.

Conduita generală în îngrijirea artrozelor constă în recomandarea de slăbire, corectarea insuficiențelor venoase, a diabetului, dislipidemiilor, a eventualelor afecțiuni endocrine (insuficiență tiroidiană sau ovariană).

Uneori simplele măsuri generale ameliorează durerea. Ele sînt însă necesare în mod obligatoriu pentru oprirea progresiunii bolii.

În puseurile de „încălzire“, bolnavii vor respecta repausul în poziție relaxantă pentru articulația afectată (exemplu: pentru genunchi, puțin flectat sprijinit pe o pernă).

Se administrează intraarticular Hidrocortizon acetat 25—50 mg cu xilină 1% 2—4 ml, în maximum 4 injectări. Injecțiile repetate pot produce necroze osoase de vecinătate.

Antalgicele și antiinflamator-antalgicele recomandate sînt:

— antipirina, piroxicamul, Algocalminul, Brufenul, Fenilbutazona, Indometacinul, fenamații, diclofenacul (Voltaren).

Se folosesc în doze variabile în raport de toleranța și pragul de recepție al durerii fiecărui bolnav.

Corticoterapia pe cale generală se aplică excepțional, ea fiind contraindicată de osteoporoza cortizonică.

Există în prezent droguri reputate a interveni în metabolismul cartilaginos producînd ameliorarea calitativă a substanței fundamentale și a funcțiilor condrocitare.

Rumalonul și Arumalonul sînt extracte de cartilaje de vițel cu rol opoterapic incert. Rezultatele tratamentului cu Rumalon sînt variabile.

Proteosulfanul conține mucopolizaharide de structură cu același rol.

Corecțiile ortopedice-chirurgicale ale staticii articulare conduc la ameliorarea evoluției artrozelor. Deformările artrozice avansate, cu impotență funcțională totală, beneficiază de artrodeze, artroplastii, osteotomii.

Terapia generală cu hormoni estroandrogeni la femeile în postclimax, anabolizante androgene la bărbați, calciterapia, Gerovitalul pot aduce beneficii importante „terenului“ artrozic.

Balneofizioterapia și exercițiile medicale blînde ameliorează condiția mecanică a articulațiilor artrozice.

9.5.8. GUTA ARTICULARĂ

În atacul acut de gută se folosesc antiinflamatoarele uricozurice — Fenilbutazona și Indometacinul — asociate la colchicină (în doze de 1—3 mg/zi).

Răspunsul prompt la colchicină servește ca test diagnostic în artritele acute.

În cazurile rebele se pot încerca corticoizii intraarticular sau corticotrofina pe cale generală.

Tratamentul între accese, avînd rolul prevenirii crizelor acute și depunerilor tofacee se face în prezent cu allopurinol (Zyloric, Milurit) în doze de 200—400 mg/zi, adaptate la nivelul uricemiei. În lipsa sa se pot da doze mici de colchicină (1—1,5 mg/zi).

Uricozuricele de tip Probenecid (1 mg/zi) și sulfinpirazona (200—400 mg/zi) necesită o diureză și o funcție renală bune.

Regimul alimentar hipoprotidic, excluzînd nucleoproteinele din aport este un adjuvant terapeutic esențial.

Tratamentul chirurgical de îndepărtare a tofilor și artroplastiile sînt mijloace utilizate în fazele tardive.

9.6. BOLILE DE COLAGEN

Grupul de afecțiuni izolate și descrise ca boli difuze ale țesutului de colagen — colagenoze — cuprind ca leziune histologică comună alterarea generalizată a componentei acelulare a acestuia — necroza fibrinoidă (Klemperer și colab. 1942).

Într-o viziune mai restrînsă colagenozele cuprind: lupusul eritematos sistemic (LES), sclerodermia sistemică progresivă (SD), dermatomiozita (DM) și polimiozitele, panarterita nodoasă (PAN) și arteritele necrozante, boala mixtă a țesutului conjunctiv.

Unii autori, bazîndu-se pe criterii patogenice, includ în colagenoze și poliartrita reumatoidă, sindromul Sjögren, amiloidoza ș.a.

În etiopatogenia colagenozelor se acceptă azi rolul posibil al virusurilor lente, evidențiate în lupusul eritematos sistemic (leziuni renale) și panarterita nodoasă. Mecanismul patogenic al necrozei fibrinoide și al inflamației nu este însă rezultatul infecției directe.

Prin consens unanim se subliniază rolul proceselor imunopatogene în declanșarea și întreținerea inflamației din colagenoze.

În mod practic bolile de colagen cuprind toate posibilitățile imunopatogene de la toleranță și deficit imunologic (LES), pînă la hiperactivitate mediată celular (SD) sau circulant (PAN), iar posibilitatea izolării antigenului a determinat definirea acestora ca boli autoimune (Burnet).

Diagnosticul bolilor de colagen este dificil, datorită aspectelor clinice proteiforme, formelor incomplete, mixte, sau „de graniță", afectării a numeroase organe.

Stabilirea unor criterii de diagnostic în LES nu a rezolvat, practic, delicata problemă a afirmării bolii, avînd mai mult scopul uniformizării terminologiei.

Rolul examenelor histopatologice și al investigațiilor imunocitologice a crescut în mod impresionant în diagnosticul colagenozelor. Evoluția colagenozelor este îndelungată și imprevizibilă, cu episoade de activare, apărînd la intervale variabile.

Tratamentul bolilor de colagen este la fel de complex ca și ipotezele care populează capitolele de etiopatogenie ale acestora.

Antiinflamatoarele, corticoterapia și imunodepresia sau imunostimularea constituie trepiedul de bază al ajutorului pe care-l putem oferi în prezent pacienților.

9.6.1. LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC (LES)

LES este o colagenoză majoră interesînd îndeosebi adultul tînăr, prin afectarea stării generale, *rash* eritematos, poliartropatii, poliserozite, anemie, trombocitopenie, leziuni renale și cardiace, la care se evidențiază numeroase perturbări imunologice celulare și serologice.

Baze etiopatogenice. Etiologia bolii este neprecizată. S-au evidențiat structuri virale — nucleocapside — în leziunile glomerulare renale și în limfocitele pacienților (Györkey), a căror semnificație este încă discutată.

Descoperirea prin imunofluorescență a depozitelor de imunoglobuline (Ig G și Ig M), fibrinogen și componente ale complementului (C_1, C_4, C_7) în membrana bazală glomerulară, pereții vaselor mici din splină, inimă, plămîn și ficat a permis elaborarea ipotezei patogeniei autoimune a bolii, în care autoantigenul apare sub acțiunea agentului cauzal (viral?).

Apariția unei populații numeroase de autoanticorpi subliniază terenul hiperreactiv anticorpic particular al pacienților, la care este prezentă adesea și o evidentă intervenție a eredității. În paralel, se constată o diminuare a reactivității populației de limfocite T (timodependente), semnînd veriga de deficit imun în LES și explicînd hiperreactivitatea anarhică a limfocitelor B.

Leziunile histopatologice întîlnite, care servesc şi la diagnosticul bolii sînt următoarele:

— corpi hematoxilinici (rezultaţi din alterarea nucleilor celulari);

— necroză fibrinoidă a substanţei fundamentale;

— depozite imune în pereţii vaselor mici arteriolare cuprinzînd anticorpi anti-ADN şi componente ale complementului;

— fibroză periarterială concentrică în vasele penicilare splenice („bulb de ceapă");

— leziuni segmentare ale membranei bazale glomerulare renale (*wire-loop*), combinate cu trombi hialini, necroze capilare, infiltrate celulare şi proliferare endotelială; aceste leziuni determină trei tipuri de „nefrită lupică": glomerulită proliferativă focală, glomerulită proliferativă difuză, glomerulonefrită membranoasă;

— vasculită cerebrală;

— adenită cu necroze focale şi proliferare sinovială;

— endocardită verucoasă Libmann-Sachs;

— dermită hiperkeratozică cu necroze în stratul spinos al dermului.

Baze clinice. Formele clinice sub care se prezintă şi evoluează LES prezintă numeroase variante, din care consemnăm:

— forma atenuată, lent evolutivă, dar cu potenţial agresiv imprevizibil;

— forma agresivă (caracterizată îndeosebi de glomerulita difuză lupică);

— forma predominant cardiacă (miocardopatia lupică, endocardita Libmann-Sachs);

— forma predominant articulară (determinînd în final artropatii mutilante);

— forma neurologică (de obicei în stadiile avansate ale bolii);

— intricări cu sclerodermia şi dermatomiozita.

Hepatita lupoidă reprezintă o formă clinică particulară a hepatitei cronice agresive, cu anticorpi antimitocondriali, dezordini autoimune complexe, evoluţie accelerată la femeile tinere şi nu face parte din cadrul LES.

În ultimii 20 de ani se cunosc sindroame lupice induse medicamentos. Acestea reprezintă afectări clinice, în general atenuate, de tip lupus sistemic, cu prezenţa celulelor lupice (Hargraves). Se incriminează mai frecvent: hidrazinoftalazina, procainamida, antibiotice cu nucleu penicilinic, izoniazida, acidul aminosalicilic, defenilhidantoina, sulfamide, alfa-metil-DOPA. Sindromul survine în general după o folosire îndelungată a drogurilor citate, la persoane predispuse. Apare evident că la bolnavi cu LES, utilizarea acestor medicamente în scop simptomatic, sau pentru afectări secundare, este contraindicată.

Modificările de laborator cuprind manifestări hematologice (anemie normocitară, de tip autoimun, trombocitopenie, leucopenie, accelerarea VSH peste 20 mm la prima oră), manifestări urinare (proteinurie, microhematurie, cilindrurie), manifestări imunologice (scade complementul seric şi sinovial, test Coombs pozitiv, celule lupice prezente, fenomene de autofagocitoză, anticorpi antinucleari, autoanticorpi anti-ADN, anticorpi anti-ARN dublu catenar, crioglobuline serice prezente, falsă reacţie pozitivă pentru lues, factori reumatoizi prezenţi la 15%).

Explorările radiologice (pericardită, pleurită, artropatii, cardiomegalie), ECG (ischemie subepicardică), fonocardiograma şi ecocardiograma (endocardită verucoasă), precum și biopsiile renale, tegumentare și ganglionare vin să completeze posibilitățile de investigații în această boală.

Diagnosticul LES este dificil. În 1973, A.R.A. a adoptat următoarele criterii propuse de Cohen pentru diagnosticul pozitiv al LES:

1. Eritemul facial lupic (poate fi asimetric);
2. Lupusul discoid;
3. Fenomenul Raynaud;
4. Alopecia;
5. Fotosensibilitatea tegumentară;
6. Ulcerații orale sau nazofaringiene;
7. Artrite fără diformități;
8. Prezența celulelor lupice în sînge (cel puțin la două examinări o celulă);
9. Reacție serologică persistent fals-pozitivă pentru lues;
10. Proteinurie (peste 3,5 g/zi);
11. Sediment urinar bogat în celule (hematii, granulocite) sau cilindri;
12. Pleurită sau pericardită;
13. Psihoză sau convulsii;
14. Anemie hemolitică, leucopenie sub 4 000/mm^3, sau trombocite sub 100 000/mm^3.

Pentru susținerea diagnosticului pozitiv de LES este necesară prezența a cel puțin patru criterii asociate. În prezent se impun, cu rol diagnostic eficient, testele imunologice (evidențierea anticorpilor anti-ADN, scăderea complementului seric) și leziunile histopatologice evidențiate la puncția-biopsie renală.

Tratament. În lipsa terapiei etiologice se recomandă o serie de măsuri generale și medicație patogenică și simptomatică, adaptate gravității bolii.

Măsurile generale cuprind psihoterapia, interzicerea expunerii tegumentelor la soare sau la radiații ultraviolete, evitarea utilizării drogurilor care induc sindroame lupice, controlul periodic.

În *formele puțin agresive*, la debut, se recomandă asocierea corticoterapiei cu antipaludicele de sinteză. Doza de corticoizi trebuie să fie în general mare inițial (60 mg Prednison/zi), iar antipaludicele se folosesc conform principiilor expuse anterior.

Criteriile de evaluare a eficacității terapiei sînt VSH, anemia, complementul seric.

În cazul evoluției favorabile, se scade progresiv lent doza de corticoizi, menținîndu-se corticoterapia continuă în administrări intermitente matinale de 5—10 mg/zi Prednison, 1—2 ani, asociat cu antipaludice intermitent (20 de zile pe lună), după toleranță și urmărind complicațiile posibile.

Puseul evolutiv impune creșterea dozelor de corticoizi la situația inițială. Sevrarea corticoterapiei după 6 luni — 1 an de la dispariția semnelor de evolutivitate lupică este posibilă.

Formele agresive, cu afectare renală, cardiacă sau neurologică, necesită de la început doze mari de corticoizi (se începe cu 80—120 mg Prednison/zi), mergînd pînă la doze „mamut". În principiu doza de corticoizi se adaptează formei clinice și răspunsului clinicobiologic.

Utilizarea drogurilor imunodepresoare nu mai întrunește adeziunea tuturor clinicienilor, de cînd s-a dovedit deficitul limfocitelor T.

Experienţa clinică cu levamizol (imunostimulator de limfocite T şi macrofagi) este încă în curs de desfăşurare.

Rămîne, ca medicaţie de excepţie, în asociere cu corticoterapia, pentru formele rezistente la tratament, ciclofosfamida (care acţionează predominant pe sinteza de anticorpi) şi azatioprina (care nu permite proliferarea limfocitelor B din limfocitul T imunoblastic).

Dacă în 2—6 luni nu se obţin beneficii terapeutice, se renunţă la imunodepresoare. Complicaţiile severe ale imunodepresiei apar cu preponderenţă în LES.

Pentru controlul glomerulitei lupice cu insuficienţă renală compensată se recomandă azi fie cure prelungite de heparină (20—30 000 U/zi), cu atenţie la corectarea trombocitopeniei, fie asocierea îndelungată de Indometacin (200 mg pe zi) cu antipaludice de sinteză (Hidroxiclorochin 600 mg/zi).

Corticoterapia îndelungată, în doze relativ mari, necesită supravegherea clinică apropiată, evitarea infecţiilor, controlul acestora cu antibiotice de tip tetraciclinic sau eritromicine şi antifungice, anabolizante, vitamine (A, E, grupa B, Pantotenat de calciu), saliuretice (spironolactone, triamteren), tranchilizante, antiacide gastrice, antihipertensive (clonidină, betablocante).

Complicaţiile neurologice necesită medicaţie simptomatică (anticonvulsivante de tip hidantoină), administrare intrarahidiană de imunodepresoare şi corticoizi, vitaminoterapie neurotropă.

În ultimă instanţă, transplantul renal oferă o şansă de supravieţuire cazurilor cu agresivitate viscerală mare.

Leziunile renale, cardiace şi neurologice dictează în general prognosticul bolii. Tot ele condiţionează posibilitatea sarcinii la cel mai devreme 3 ani de la stingerea evolutivităţii clinice şi biologice, în afara corticoterapiei.

9.6.2. SCLERODERMIA SISTEMICĂ PROGRESIVĂ

Boala difuză a ţesutului conjunctiv, survenind în general la femei, sclerodermia sistemică progresivă se caracterizează prin inflamaţie şi fibroză a tegumentelor şi unor viscere, mai frecvent afectate fiind esofagul, intestinul, inima, plămînii şi articulaţiile.

Baze etiopatogenice. Etiopatogenia bolii este obscură. Factorul ereditar este relativ rar observat. Se incriminează: virusuri lente cu tropism dermic, tulburări autoimune avînd ca autoantigen colagenul modificat, insuficienţă de irigaţie periferică prin spasme arteriale condiţionate de o hipertonie simpatică, tulburare metabolică primară a fibroblaştilor secretanţi de colagen patologic ş.a.

Baze clinice. La debut fenomenul Raynaud este întîlnit în peste 80% din cazuri, în decada a 3-a pînă la a 5-a de viaţă. În alte forme de debut sînt prezente: poliartrită, miozite, care se asociază într-un sindrom de sclerodermatomiozită, afectări viscerale precoce.

În faza de stare a bolii următoarele modificări sînt mai des observate:

— cutanate: după trecerea prin stadiul edematos-pigmentar urmează o fază scleros-atrofică, cu tulburări pigmentare şi uneori depuneri calcare subtegumentare (sindrom Thibierge-Weissenbach), acroatrofie-acroscleroză a degetelor, facies de tip „icoană bizantină“; biopsia tegumentară descoperă creşterea fibrelor de colagen din derm, infiltrat inflamator dermic, atrofia papilelor, hialinizarea şi fibroza arteriolelor;

— articulare: de la poliartralgii la poliartrite anchilozante și distructive (îndeosebi la degete, unde se poate ajunge pînă la mutilare cu amputații);

— esofagiene: după fenomene funcționale (hipokinezie) cu esofagită de reflux, urmează pareza esofagiană cu modificări de tip scleroatrofic ale mucoasei și musculaturii;

— intestinale: intestinul subțire este afectat relativ rar, îndeosebi funcțional, prin hipomobilitate; în fazele tardive poate apare un sindrom de malabsorbție;

— pulmonare: modificări pleurale (pleurezie) și parenchimatoase (fibroză nodulară sau difuză cu bloc alveolocapilar); dezvoltarea carcinoamelor bronșice sau neoplasmelor alveolare se face cu frecvență mai mare la sclerodermici;

— cardiace: miocardopatia sclerodermică este de tip neobstructiv cu cardiomegalie, hipertensiune în mica circulație, tulburări severe de ritm;

— renale: nefrită vasculară interstițială, cu hipertensiune arterială secundară severă.

Laboratorul aduce informații puține și inconstante. Tulburările homeostaziei imunologice sînt prezente, dar de intensitate moderată. Se citează prezența de celule LE, de factori reumatoizi, anticorpi antinucleari; complementul seric este normal.

Biopsia tegumentară are deosebită valoare pentru diagnosticul pozitiv.

Tratament. Influența factorilor psihici asupra evoluției bolii obligă la psihoterapie. Cu aceeași utilitate este recomandată eradicarea focarelor infecțioase.

La debut, tratamentul sclerodermiei cuprinde medicația vasoactivă pentru combaterea ischemiei de tip Raynaud.

Se folosesc alfa-adrenergoblocantele (derivații de ergotoxină — Redergin, D-hidroergotoxină, Tolazolin — fiole a 10 mg, 1—3/zi) și vasodilatatoare active (nicotinatul de eufilină — Complamin — 300—1 500 mg intramuscular sau intravenos, în perfuzie, pe zi).

De asemenea, se utilizează unguente locale cu heparinoizi (Lasonil), vitamine dermotrope (A,P,E), paraaminobenzoat de potasiu.

Se corectează tulburările endocrine ovariene, tiroidiene, paratiroidiene.

În formele avansate, cu afectări viscerale agresive, se utilizează — cu rezultate variabile — corticoterapia, care pare să fie mai activă pe leziunile viscerale decît pe tegumente.

Rezultate bune se obțin cu imunodepresoarele care acționează pe imunitatea celulară (Clorambucilul în doze medii 8—10 mg la inițiere, apoi doze de întreținere 2—4 mg/zi). Alte imunodepresoare sînt puțin eficace.

D-penicilamina a determinat rezultate foarte bune; maniabilitatea sa la dozele acceptate în prezent (300—750 mg/zi) o face utilizabilă cu rezultate bune.

Simptomatic, refluxul esofagian și esofagita consecutivă se combat cu metoclopramidă (Reglan, Primperan) și cu antiacide.

Miocardopatia sclerodermică necesită, în funcție de tulburările prezente, medicația tonicardiacă și antiaritmică în doze moderate, permanent supravegheate.

Afectarea renală severă poate ajunge pînă la nefrectomie cu transplant renal.

În sfîrșit, enteropatia sclerodermică complicată cu sindrom de malabsorbție necesită antibiotice digestive (neomicină), opoterapie (enzime), corectarea bilanţului azotat, lipidic (perfuzii cu aminoacizi, acizi graşi esenţiali) şi hidroelectrolitic.

Tratamentul depozitelor calcare subcutanate şi viscerale beneficiază de roentgenterapie şi, relativ recent, de unii difosfonaţi (etidronatul disodic), care inhibă cristalizarea fosfatului de calciu.

9.6.3. DERMATOMIOZITA ŞI POLIMIOZITELE

În dermatomiozită afectarea tegumentelor, în special faţa, şi a muşchilor striaţi determină erupţie cutanată violacee, dureri musculare şi articulare, atrofie cu astenie musculară intensă. Ea poate apare şi ca sindrom paraneoplazic.

Boala este rară (1 caz la 200 000 oameni pe an), afectează îndeosebi femeile (2:1) între 30 şi 60 de ani.

Baze etiopatogenice. Etiologia este necunoscută. Posibilitatea originii virale este susţinută de evidenţierea structurii de tip picornavirusuri nucleocapside, sau paramixovirusuri în miofibrele inflamate. Descoperindu-se autoanticorpi antinucleari de la clasele Ig G, Ig M, cuplînd C_3 în circulatia acestor pacienţi, precum şi o hiperactivitate limfocitară „tardivă“ la antigeni musculari, s-a emis ipoteza unei patogenii autoimune.

Baze clinice. Boala îmbracă trei forme clinice importante:

a) polimiozită tipică „necomplicată“;

b) dermatomiozită şi polimiozită de tip colagenotic;

c) polimiozită asociată cu neoplazie.

Diagnosticul pozitiv se susţine în primul rînd pe baza sindromului *clinic muscular* (astenie rizomelică, atrofie musculară alternînd cu fibroze, dureri musculare, disfagie), *cutanat* (placarde eritematos-violacee), *articular* (poliartrita articulaţiilor mici ale mîinilor cu caracter îndeosebi acut şi subacut, poliartralgii) şi *general* (febră, astenie, anorexie, pierdere ponderală).

Pentru susţinerea diagnosticului, de mare valoare sînt: *sindromul biochimic*, caracterizat prin hipercreatinemie şi creatinurie, creşterea enzimelor musculare — creatinofosfokinaza, aldolaza şi transaminazele glutamoxalice, lacticodehidrogenaza —, creşterea mioglobinemiei şi mioglobinuriei şi *electromiograma*, indicînd afectarea miofibrilară (fibrilări spontane, complexe polifazice, salve de potenţiale de acţiune de înaltă frecvenţă).

Biopsia musculară evidenţiază degenerări primare focale sau extinse ale fibrelor musculare, bazofilia şi necroza fibrelor, infiltrat limfoplasmocitar interfibrilar sau perivascular, fibroză interstiţială, variaţii în diametrul secţiunii transversale a fibrelor. Biopsia musculocutanată este utilă pentru diagnosticul pozitiv.

Tratamentul se cere a fi energic în fazele incipiente ale bolii.

Corticoterapia este utilă în doze mari (60—90 mg Prednison/zi la iniţiere) şi prelungite. Se va evita folosirea triamcinolonului, care produce el însuşi o miopatie secundară. Urmărirea eficacităţii corticoizilor se face cu ajutorul enzimelor musculare a căror scădere în sînge dictează momentul începerii reducerii dozelor. În formele incipiente, după excluderea unei neoplazii, se pot încerca Methotrexatul (20—25 mg săptămînal), sau globulinele antilimfocitare.

Protecția antibiotică este imperios necesară.

În fazele și formele cronice, vitaminele musculodermotrope (grup B, pantotenat de calciu, E,P,A) sînt ajutătoare.

În formele asociate cu neoplazii, îndepărtarea tumorii aduce unele beneficii dermatopolimiozitei.

9.6.4. PANARTERITA NODOASĂ ȘI ALTE ARTERITE NECROZANTE

În bolile de colagen afectarea arterelor, îndeosebi a celor de calibru mijlociu și mic, este un element comun. Numeroase arteriopatii survin ca o consecință a unor procese imunopatogene.

Clasificarea propusă de Freedman (1971) cuprinde principalele forme de arterite-vasculite.

A. Arterite în cadrul colagenozelor
- poliarterita nodoasă
- arteritele reumatoide, lupice, sclerodermice din polimiozite

B. Arterite prin hipersensibilizare
- angeita de hipersensibilizare
- arterita din boala serului
- purpura Henoch-Schönlein

C. Arterite granulomatoase
- arterita granulomatoasă alergică (Churg și Strauss)
- boala Wegener
- arterita temporală Horton
- arterita arcului aortic

D. Arterita asociată cu crioglobulinemie

E. Arterita din reumatismul articular acut

F. Alte arterite
- din sindromul Goodpasture
- din boala Weber-Christian
- din sindromul Cogan
- după abuzul de metamfetamine ș.a.

Vom analiza principalele forme de arterite.

Panarterita nodoasă interesează arterele medii și mici prin procese de necroză inflamatorie nodulare în media arterei. Se remarcă infiltrat polinuclear eozinofilic și mai apoi mononuclear, care rupe lamina elastică internă, determinînd în final fibroză arterială, tromboză intraluminală și microanevrisme. În centrul nodulului se remarcă necroză fibrinoidă.

Baze etiopatogenice. Evidențierea unor structuri virale ridică ipoteza originii infecțioase a bolii. PAN pare să fie o boală imunoalergică cu mecanism imunoefector de tip anafilactic (tip 3) în care leziunile complexelor (auto) imune seamănă cu cele ale fenomenului Arthus. Complexele imune cuprind uneori factori reumatoizi, antigen Hb_s, crioglobuline.

Baze clinice. Simptomatologia cuprinde: poliartralgii, dispnee, ischemie coronariană, hematurie, proteinurie, hipertensiune arterială, dureri abdominale, multinevrită senzitivomotorie nesistematizată.

Se evidențiază prin laborator eozinofilie sanguină, anemie, sumar de urină de tip glomerular cu hematurie, hiperglobulinemie, crioglobuline prezente.

Arteriografia renală și coronară poate decela microanevrisme.

Biopsia tegumentară (nodul) sau musculară poate descoperi într-un procent ridicat leziunile tipice arteriolare.

Diagnosticul se intuieşte adesea după sindromul de polinevrită acută. PAN se asociază deseori cu poliartrită reumatoidă şi dermatomiozită.

Angeita de hipersensibilizare interesează venele, arterele cutanate printr-un proces necrozant cu infiltrate de polimorfonucleare. Pare să fie uneori o formă anafilactică de debut a PAN.

Angeita granulomatoasă alergică (Churg şi Strauss) apare la femei cu boli alergice cronice (dermatoze, astm bronşic) şi se caracterizează prin afectări predominant cutanate şi pulmonare şi mai rar ale sistemului nervos. Pe lîngă granuloamele din pereţii vaselor mijlocii (îndeosebi pulmonare) se întîlnesc şi granuloame eozinofilice extravasculare.

Angeita granulomatoasă Wegener se caracterizează prin zone de necroză granulomatoasă arterială în căile aeriene superioare, plămîni, rinichi şi sistemul nervos periferic.

Suferinţa clinică cuprinde rinosinuzite, traheobronşite, pneumopatii recidivante, poliartralgii, polinevrite, prostatită, glomerulită.

Eozinofilia sanguină este ridicată, ca şi Ig A.

Afectarea renală şi nervoasă determină prognosticul în general sever al bolii.

Diagnosticul este histologic.

Arterita temporală Horton. Procesul arteritic cuprinde una sau mai multe ramuri ale carotidei, caracterizîndu-se în principal prin cefalee temporală, tulburări ale vederii mergînd pînă la cecitate (50% din paciente), febră, artralgii.

Diagnosticul se face histologic prin biopsia unui fragment (de obicei cu nodozităţi dureroase) din artera temporală superficială care evidenţiază necroze gigantocelulare în pereţii arterei.

Relaţia arteritei temporale cu polimialgia reumatică este interesantă, în sensul că, în vreme ce aproape toate polimialgiile reumatice au şi arterită temporală, nu toate arteritele au polimialgie.

Arterita arcului aortic Takayashu. Arcul aortic şi arterele mari emergente suferă uneori un proces inflamator de cauză necunoscută, caracterizat prin infiltrate rotunde şi gigantocelulare în medie şi adventice (în special în *vasa vasorum*) cu fibroză intimală şi tromboză extensivă.

Clinic se remarcă tulburări vizuale, angină pectorală, lipsa pulsului arterial la braţe (de obicei asimetric), semne de ischemie cerebrală mergînd pînă la accidente ischemice.

Se remarcă VSH crescută, leucocitoză cu anemie, perturbări imunologice (factori reumatoizi prezenţi, celule LE, anticorpi antinucleari).

Aortografia verifică diagnosticul şi extensia leziunilor.

Tratamentul panarteritei nodoase şi al angeitelor

Panarterita nodoasă. După eradicarea focarelor de infecţie se trece la corticoterapie în doze foarte mari (80—100 mg Prednison/zi, la iniţiere). Beneficiul corticoterapiei este incert, dar ea trebuie utilizată.

Se asociază heparina (20 000 U/zi), vasodilatatoare (alfa-adrenergoblocante), antihipertensivele (clonidina, Propranololul), antiinflamatoare-antalgice nesteroide (Aspirina).

În cazurile rebele se poate încerca un antipaludic de sinteză sau D-penicilamina, cunoscută fiind eficacitatea sa în poliartrita reumatoidă cu angeite necrozante (De Sèze).

Angeita de hipersensibilizare beneficiază de corticoizi în doze adaptate intensității clinice a bolii.

Angeita granulomatoasă alergică se tratează de asemenea cu corticoizi.

Granulomatoza Wegener. Dozele mari de corticoizi influențează inconstant boala. Asocierea imunodepresoarelor alkilante a adus uneori beneficii terapeutice temporare. Protecția cu antibiotice este imperios necesară.

Arterita temporală Horton. Corticoterapia în doze mari (60—80 mg Prednison/zi, la inițiere) trebuie instituită înaintea apariției cecității (de obicei ireversibilă) și trebuie menținută timp îndefinit.

Arterita arcului aortic — Takayashu. În fazele incipiente, corticoterapia în doze mari poate opri evoluția bolii și permeabiliza arterele obstruate.

În fazele avansate, la corticoterapie se adaugă vasodilatatoare și anticoagulante, pentru prevenirea sau înlăturarea trombozei.

Chirurgia vasculară modernă poate suplea, prin proteză de arc aortic sau *by-pass* arterial carotidian sau brahial, circulația compromisă din teritoriile respective.

10. BOLI ALE SISTEMULUI NERVOS

Prof. dr. doc. V. VOICULESCU

10.1 ACCIDENTE CEREBRALE VASCULARE

Baze etiologice. Pentru necesităţile practicii alegem o clasificare avînd ca punct de plecare marile sindroame anatomoclinice (tabelul 10.I).

Tabelul 10.I

Clasificarea sindroamelor anatomoclinice

I. *Ischemia cerebrală*

A. Infarctul cerebral

a) Tromboza arterelor cerebrale

1. Ateroscleroza arterelor cerebrale extra- şi intracraniene.

2. Arterio- şi arterioloscleroza din hipertensiunea arterială.

3. Arterite ale arterelor cerebrale: trombangeită obliterantă, sifilis, colagenoze (lupus eritematos sistemic, periarterită nodoasă, arterita temporală, boala Takayashu, arterita din artrita reumatoidă), tifos exantematic, febră tifoidă.

4. Tromboza arterială în boli ale sîngelui: policitemie, leucoză, macroglobulinemie, trombocitoză.

5. Spasm al arterelor cerebrale (în anevrisme rupte).

6. Cauze mai rare: traumatisme ale carotidei, anevrism aortic disecant, accident după arteriografie, compresie arterială prin leziuni spondilozice.

b) Embolia arterelor cerebrale.

1. De origine cardiacă: stenoza mitrală, fibrilaţia atrială, endocardita acută şi subacută, infarctul miocardic cu trombus mural, complicaţiile chirurgiei cardiace, tumori intracardiace (mixoame).

2. Embolii de origine extracardiacă:
— ateroame ale aortei, carotidei sau arterelor vertebrale cu trombus mural;
— trombus în venele pulmonare;
— embolii aeriene;
— embolii tumorale;
— embolie grasă (traumatisme).

B. Ischemia cerebrală tranzitorie fără infarct

1. Atacuri ischemice tranzitorii recidivante: în tromboze şi stenoze ale arterelor carotide şi vertebrale, ca urmare a unor embolii cerebrale pornite de la placa ateromatoasă.

2. Hipotensiunea sistemică joacă un rol cu totul redus:

Tabelul 10.I *(continuare)*

— hipotensiune ortostatică (boala Shy Drăger), afecțiuni medulare, tabes, polineuropatii;
— după hemoragii (șoc traumatic sau chirurgical);
— bloc atrioventricular.

II. *Hemoragia cerebrală*

1. Hipertensiunea arterială.
2. Anevrisme cerebrale rupte, angioame cerebrale.
3. Traumatisme craniocerebrale.
4. Discrazii sanguine: leucoze, anemii aplastice, purpură trombotică trombocitopenică, insuficiență hepatică, terapie anticoagulantă.
5. Arterite (colagenoze, lues).
6. Hemoragii în infarcte după tromboze sau embolii ale arterelor cerebrale.
7. Hemoragii secundare în tumorile cerebrale primitive sau metastatice.
8. Hemoragii secundare ale trunchiului cerebral după leziuni tumorale sau vasculare ale emisferelor.

III. *Hemoragia subarahnoidiană*

1. Anevrisme ale vaselor cerebrale, angioame.
2. Hipertensiune arterială.
3. Embolii septice.
4. Tumori cerebrale.
5. Meningite, encefalite, colagenoze.
6. Discrazii sanguine.

IV. *Encefalopatia hipertensivă*

V. *Tromboflebitele venelor cerebrale și ale sinusurilor durale.*

Baze clinice. Diagnosticul se bazează în general pe bruschețea debutului și pe semnele unui deficit neurologic de obicei hemiplegic, alteori afazic sau hemianopsic (căutarea hemianopsiei este obligatorie ori de cîte ori se suspectează o leziune cerebrală).

În cazul cînd există o stare de comă mai profundă, care maschează deficitul motor, se vor elimina comele metabolice (diabetică, hepatică, hipoglicemică, uremică). Febra care precede sau însoțește de la început ictusul poate indica meningită, encefalită (herpetică sau de altă natură), abces cerebral, tromboflebită cerebrală, arterită în cadrul unei colagenoze sau endocardită septică. O serie de examene sînt indispensabile: glicemie, uree, hemogramă, puncție lombară (cu condiția ca fundul de ochi să nu arate hipertensiune intracraniană).

Anamnezele incomplete asupra modului de debut fac ca în mod eronat să fie considerate ictusuri vasculare unele afecțiuni neurochirurgicale (trebuie să fie reținută posibilitatea debutului ictiform al unor tumori, în special metastatice sau al unor abcese cerebrale).

Ignorarea hematomului subdural cronic nu este rară. El va fi suspectat cînd există un traumatism în antecedente, cînd debutul este progresiv (zile sau săptămîni), iar evoluția arată agravări alternînd cu remisiuni, cînd există un contrast între o hemipareză discretă și o obnubilare evidentă, cînd în această perioadă bolnavul se plînge de cefalee. În favoarea hematomului se mai înscriu inegalitatea pupilară (de obicei midriază de partea hematomului), rigiditatea cefei, staza papilară (foarte inconstantă). Ecoencefalografia este utilă în deplasările mai mari, dar arteriografia carotidiană rămîne indispensabilă pentru punerea diagnosticului.

Tumorile cerebrale cu debut ictiform vor fi bănuite atunci cînd anamneza bine condusă arată că „ictusul“ a fost precedat de o perioadă de zile sau săptămîni de cefalee, modificări psihice, semne neurologice. Crizele convulsive sînt mult mai rare în bolile cerebrovasculare decît în tumorile cerebrale. Tromboza carotidiană este uneori greu de separat de leziunile expansive intracraniene. Argumente pentru tromboza carotidiană sînt: scăderea tensiunii arterei centrale a retinei de partea trombozei, existenţa de deficite neurologice tranzitorii în antecedente; în realitate numai arteriografia rezolvă problema.

Diagnosticul diferenţial între hemoragia cerebrală şi infarctul cerebral este adesea dificil. Sînt mai caracteristice pentru hemoragie prezenţa unei cefalei violente în momentul debutului, constatarea unor semne meningiene bine exprimate, inegalitatea pupilară. Cel mai preţios semn constatat în 80% din hemoragiile cerebrale este prezenţa sîngelui în L.C.R. Este necesară căutarea hemoragiei microscopice, care va fi afirmată atunci cînd numărul eritrocitelor depăşeşte 50/mm^3. Tomografia axială computerizată reprezintă metoda cea mai precisă pentru diferenţierea hemoragiei (zonă cu densitate mărită) de infarctul cerebral (zonă cu densitate micşorată).

Importantă este distincţia dintre hemoragia cerebrală clasică (localizare în regiunea capsulostriată) şi hematomul cerebral (localizare la nivelul lobilor cerebrali sau în cerebel), care necesită intervenţie chirurgicală. Pentru hematom pledează:

— evoluţie progresivă spre agravare a semnelor focale şi a tulburărilor de conştienţă în decurs de cîteva zile sau săptămîni; uneori, evoluţie în 2 timpi: ictus, remisiune relativă, agravare;

— semne de localizare lobară, temporală (afazie, hemianopsie), parietală (tulburări de sensibilitate), frontală (reflex de apucare unilateral, tulburări psihice, pierderea urinii şi scaunului), contrastînd uneori cu prezenţa unei hemiplegii relativ discrete;

— semne de hipertensiune intracraniană: cefalee, vărsături, uneori stază papilară;

— midriază unilaterală, semn foarte important al unei leziuni expansive cu tendinţă de angajare;

— spre deosebire de coma de la începutul ictusului, mai caracteristică pentru hemoragia clasică, în hematoame conştienţa este prezentă, dar există o stare de obnubilare, care se agravează progresiv.

Baze farmacologice. Două grupe importante de medicamente necesită a fi luate în discuţie: vasodilatatoarele şi anticoagulantele. La acestea se adaugă: medicaţia trombolitică, oxigenul hiperbar, soluţiile anti-*sludge* (Dextran cu moleculă uşoară).

Medicaţia vasodilatatoare. Utilitatea ei este controversată. Metodele moderne de studiu al debitului sanguin cerebral arată că majoritatea substanţelor considerate vasodilatatoare nu ameliorează perfuzia cerebrală. S-a arătat recent că focarele ischemice sînt înconjurate de o zonă de „perfuzie de lux". Se pune întrebarea dacă dilatarea medicamentoasă a vaselor cerebrale nu ar contribui mai degrabă la o „sustragere" de sînge din zonele ischemiate spre cele sănătoase.

Tolazolina (Priscolul), aminofilina, acidul nicotinic nu ameliorează circulaţia cerebrală. Acetazolamida produce o vasodilataţie cerebrală, dar nu aduce un beneficiu clinic. Cel mai puternic vasodilatator este CO$_2$ (aplicat în clinică nu a dat însă rezultate faţă de un grup martor de bolnavi). Blocajul ganglionului stelat s-a dovedit ineficient şi primejdios.

Papaverina produce o scădere a rezistenţei vasculare cerebrale şi o creştere cu 20% a circulaţiei encefalice. Efectele se obţin cu doze mari: 300—500 mg papaverină în perfuzie intravenoasă timp de 8 ore, pauză 8 ore urmată de repetarea perfuziei. Pe loturi comparative se obţin rezultate semnificative statistic, deşi diferenţele de letalitate şi invaliditate între grupul primind papaverina şi grupul martor sînt reduse.

Ciclandelatul (Ciclospasmol), tablete de 200 mg, 3—4 pe zi, produce o creştere dovedită a debitului circulator cerebral. Deşi, după unii autori, tratamentul prelungit cu Ciclandelat în arterioscleroza cerebrală ameliorează performanţele psihice, medicamentul nu s-a putut impune în practică.

Hiderginul (asociere de dihidroergocornină, dihidroergocristină şi dihidroergocriptină în părţi egale) se administrează sub formă de picături X-XX de 3 ori pe zi (1 ml conţine 1 mg) sau fiole de 0,3 mg/1 ml, 1—2 pe zi, subcutanat, intramuscular sau în perfuzie intravenoasă. Determinări ale debitului circulator cerebral la bolnavii cu arterioscleroză cerebrală nu au putut confirma efectul vasodilatator al Hiderginului asupra circulatiei cerebrale.

Nicotinatul de teofilină (Complamin, Sadamin). Se prescriu comprimate de 150 mg, 1—2 de 3 ori pe zi. Fiole cu 300 mg substanţă/2 ml au fost recomandate în injecţii intramusculare (1—2 fiole deodată) sau în perfuzii intravenoase lente. Se afirmă că ar intensifica fibrinoliza şi ar reduce concentraţia lipidelor şi a fibrinogenului în sînge. Utilitatea produsului în tratamentul accidentelor cerebrale vasculare rămîne să fie dovedită.

Un alt vasodilatator, *Hexobendina*, produce la bolnavii cu arterioscleroză cerebrală o accentuată creştere a debitului circulator cerebral, demonstrată prin metoda cu Xenon^{133}. Medicamentul este bine tolerat. Dozajul este de 0,1—0,5 mg/kg, administrat intravenos. Efectul terapeutic asupra accidentelor cerebrale ischemice necesită studii ulterioare.

În concluzie, medicamentele vasodilatatoare nu par a juca un rol esenţial în terapia ischemiei cerebrale.

Medicaţia anticoagulantă are o valoare indiscutabilă în tratamentul anumitor tipuri de accidente ischemice. Ea este indicată în:

1. Atacurile ischemice tranzitorii, cu deficite neurologice durînd mai puţin de 24 de ore, dar avînd tendinţa la repetare. Ele au ca punct de plecare un trombus situat de obicei la nivelul unei stenoze ateromatoase a arterelor carotide sau vertebrale.
2. Emboliile arterelor cerebrale cu punct de plecare cardiac.
3. În unele ictusuri progresive.
4. În trombozele arterei bazilare.

În ictusurile complete, tratamentul anticoagulant nu poate influenţa deficitul neurologic şi nu-şi găseşte indicaţie.

Terapia anticoagulantă este realizată prin heparină şi derivaţii cumarinei. *Heparina* injectată intravenos produce un efect anticoagulant imediat, avînd o durată de aproximativ 4 ore. Doza iniţială este de 50—100 mg (5 000—10 000) unităţi), continuîndu-se cu 50—100 mg la fiecare 4—6 ore (doza zilnică 300—500 mg). Pentru asigurarea unui efect constant se poate utiliza perfuzia intravenoasă continuă. În acest scop, după un bol iniţial de 50 mg, se continuă cu perfuzia a 250 mg heparină în 1 000 ml glucoză 5%. Viteza de perfuzie, în medie XX picături pe minut, va fi stabilită în funcţie de timpul de coagulare. În cazul injecţiilor intravenoase, se va determina timpul de coagulare la

3—4 ore după injecţie, adică la aproximativ o oră înaintea injecţiei următoare. Se utilizează timpul de coagulare total Lee-White (normal 4—8 minute), sau timpul Howell (normal 60—120 secunde). Se urmăreşte creşterea prin heparină a timpului de coagulare la 2—2 1/2 faţă de normal (de exemplu, creşterea timpului de coagulare total la 15—20 minute).

Preparatul Calciparin are avantajul de a putea fi administrat intramuscular, la interval de 12 ore. Doza medie de 0,4 ml va fi ajustată în funcţie de timpul de coagulare.

Reacţiile adverse ale heparinei: febra, anafilaxia sînt rare. Accidentele hemoragice sînt rare la dozajele obişnuite; cînd se produc au rar gravitate deosebită, dată fiind durata scurtă a efectului anticoagulant al heparinei. Ele sînt combătute prin injecţie intravenoasă de *sulfat de protamină* soluţie 1%. Se utilizează 1 mg sulfat de protamină pe fiecare 1 mg (100 U) heparină administrată în ultimele 3—4 ore. Astfel, după 5 000 U heparină se injectează încet, timp de 2—3 minute, 5 ml soluţie protamină (aceste cantităţi nu vor fi depăşite pentru o singură injecţie).

Heparina are dezavantajul de a necesita calea parenterală. De aceea, ori de cîte ori este necesar ca tratamentul să fie prelungit timp de mai multe săptămîni sau luni, se utilizează cumarinicele. Dat fiind că efectul acestora este obţinut abia după cîteva zile, se recomandă începerea tratamentului anticoagulant cu heparină şi continuarea cu cumarinice. Se poate începe cu ambele medicaţii concomitent; înainte de începerea tratamentului, se determină timpul de coagulare şi timpul de protrombină. După ce efectul medicaţiei cumarinice urmărit prin timpul de protrombină a fost obţinut (reducerea activităţii protrombinice la 20—30%), se încetează administrarea heparinei şi se continuă cu cumarinice.

Una din cumarinicele utilizate curent este nitrofenil-actil-oxicumarina (Trombostop, Sincumar). Se prezintă sub formă de tablete de 2 mg. Înainte de începerea tratamentului se determină timpul de protrombină. Dozajul este variabil de la un bolnav la altul şi este condus cu mare prudenţă (dată fiind gravitatea accidentelor) în funcţie de timpul de protrombină, determinat la început zilnic, apoi după stabilizarea la valoarea dorită, la 2 zile apoi la 3 zile şi în sfîrşit, dacă valorile nu au tendinţă de oscilare, la 5—7 zile. Se urmăreşte ca timpul de protrombină să ajungă de 2—2 1/2 ori valoarea martorului; mai precisă este calcularea activităţii protrombinice care trebuie să coboare la 15—30% din valoarea normală. Doza de atac a Sincumarului (Trombostop) este de 8—10 mg, administrate într-o singură doză; a doua zi după controlul timpului de protrombină, se administrează 4—6 mg. Începînd din a treia zi se trece la doza de întreţinere 1—4 mg/zi. În momentul în care s-au obţinut valori ale activităţii de protrombină de 25% este prudent să se suprime pentru o zi medicaţia, căci pentru conducerea tratamentului este importantă nu numai valoarea timpului de protrombină, ci şi sensul în care variază. Doza zilei nu va fi dată decît după cunoaşterea rezultatului în sîngele prelevat în dimineaţa zilei.

Durata tratamentului anticoagulant a fost apreciată divers. În general tratamentele lungi expun la accidente hemoragice; ele vor fi rezervate accidentelor recidivante, în special stenozelor mitrale cu embolii recidivante la orice tentativă de întrerupere a anticoagulantelor. În aceste cazuri tratamentul va fi menţinut indefinit.

În cazul stenozelor carotidiene sau vertebrale, tratamentul va fi menţinut 2—6 luni. În cazul că tendinţa la recidivă se menţine, se poate recurge la tratament chirurgical.

Întotdeauna încetarea tratamentului anticoagulant va fi făcută progresiv.

Accidentele hemoragice provocate de medicaţia cumarinică sînt mult mai grave decît cele provocate de heparină, din cauza duratei prelungite a modificărilor de coagulare. Ca tratament se recomandă vitamina K (1—3 fiole/zi), transfuzie de plasmă sau de sînge.

Contraindicaţiile terapiei anticoagulante. Starea de comă, suspiciune de hemoragie cerebrală, tradusă prin hemoragie macroscopică sau microscopică (peste 50 hematii pe mm^3), endocardită bacteriană. Contraindicaţii absolute mai sînt ulceraţii active ale tubului digestiv, diateze hemoragice, afecţiuni severe renale şi hepatice, hipertensiune severă, intervenţii chirurgicale recente asupra ochiului sau sistemului nervos. O serie de medicamente sau stări ale organismului măresc sensibilitatea la cumarinice: steroizi anabolizanţi, antibiotice cu spectru larg, clorpromazina, clofibrat, defenilhidantoină, izoniazidă, metiltiouracil, fenilbutazonă, reserpină, chinidină, salicilat, tolbutamidă, razele X, anemie accentuată, denutriţia, bătrîneţea, obstrucţia biliară. Administrarea concomitentă de aspirină sau salicilaţi expune la hemoragii grave. Alte medicamente sau stări ale organismului dimpotrivă scad sensibilitatea la cumarinice: corticosteroizii, barbiturice, haloperidol, anticoncepţionale orale, diareea, tireotoxicoza.

Medicaţia trombolitică (fibrinolizina şi streptokinaza) are proprietatea de a liza trombusurile şi a dezobstrua arterele, fapt verificat prin arteriografie. În cadrul unor infarcte constituite, urmarea a fost adesea o transformare hemoragică a infarctului, cu mortalitate mult mărită faţă de lotul martor. De aceea medicamentul nu a fost introdus în tratamentul trombozelor cerebrale. Pentru a răspunde la întrebarea dacă medicaţia trombolitică instituită din primul moment al ocluziei arteriale aduce un beneficiu bolnavului, este necesară continuarea cercetărilor.

10.1.1. TRATAMENTUL GENERAL AL ICTUSULUI CEREBROVASCULAR

În principiu, orice ictus necesită internarea în spital. Indicaţii absolute prezintă bolnavii care necesită arteriografie (hemoragie subarahnoidiană, prezumţie de hematom extra sau intracerebral), cei la care este indicat tratament anticoagulant, bolnavii la care există dubiu asupra diagnosticului. La arterioscleroşii avansaţi, cu deteriorări masive ca urmare a unor ictusuri anterioare, oportunitatea internării poate fi discutată; de asemenea în come foarte profunde, în care abolirea reflexului cornean şi grave tulburări vegetative nu dau speranţe de ameliorare. Totuşi la bolnavii mai tineri, indiferent de gravitatea stării, nici o şansă de salvare nu trebuie neglijată. Obiecţia că bolnavii cu ictusuri cerebrovasculare grave nu suportă transportul nu este fondată.

La bolnavii în stare de comă sau subcomă, indiferent de tipul accidentului cerebrovascular, sînt necesare măsuri urmărind asigurarea funcţiilor vitale.

Respiraţia va fi ajutată prin aspiraţia secreţiilor faringiene. Decubitul lateral uşurează uneori eliminarea acestor secreţii. În caz de cianoză, se administrează oxigen, de preferinţă în cort unde se menţine o concentraţie de oxigen de 40—50%. În cazul cînd suferința centrului respirator compromite ventilația pulmonară, se va recurge la respirația asistată după intubație sau traheostomie.

Echilibrul hidroelectrolitic va fi asigurat sub controlul hematocritului și al ionogramei. În cazul cînd deglutiția este imposibilă, se vor administra în perfuzie 2 000—3 000 ml lichid (în funcție de pierderi, febră etc.). Din această cantitate, 1 000—2 000 ml va fi reprezentată de glucoză 5% în ser fiziologic, restul glucoză 10%.

Către sfîrșitul primei săptămîni de la ictus este necesar să se treacă la un regim de 2 000 calorii din care protide 1 g/kg. Dacă deglutiția este imposibilă, se va recurge la sonda nazală sau la perfuzii (Aminomel, Salviamin sau Intralipid 20%, cu 2 500 U Heparină). Se vor asigura necesitățile de vitamina B_1 și C. Infecțiile pulmonare vor fi tratate cu antibiotice cu spectru larg; asupra administrării profilactice de antibiotice sau sulfamide există discuții.

Se va supraveghea diureza și în caz de retenție urinară se va cateteriza uretra. Eventualele infecții urinare vor fi combătute în funcție de antibiogramă. Se va asigura evacuarea intestinală cel puțin de 2 ori pe săptămînă.

Se vor preveni escarele prin controlul zilnic al regiunilor expuse, menținerea uscată a tegumentelor, schimbarea poziției bolnavului (alternarea decubitului drept și stîng de mai multe ori pe zi). Factorul cel mai important în producerea escarelor este ischemia tegumentelor din cauza compresiei prelungite. Saltelele „antidecubit", compuse din compartimente care sînt alternativ umplute și golite cu aer, sînt utile. În cazul constituirii escarelor, se aplică pansament aseptic și se utilizează antibiotice adecvate, rolul cel mai important revenind tot schimbării poziției bolnavului, cu evitarea comprimării regiunii bolnave.

Tratamentul edemului cerebral și implicit al sindromului de hipertensiune intracraniană, care însoțește hemoragia și unele forme de infarct cerebral, este o indicație logică, dar diagnosticul edemului cerebral nu este ușor. Se utilizează ser glucozat 33%, 50—100 ml, intravenos de 2—4 ori pe zi, sau Manitol 0,5—2 g/kg și pe zi, administrat sub formă de soluție 25% în perfuzie intravenoasă lentă (30—60 minute). Se pot utiliza diuretice de tipul clorotiazidei sau furosemid, 2 fiole i.v. sau în perfuzie. Nu dispunem de date certe asupra eficienței soluțiilor hipertone în ictusul cerebral acut. Dintre deshidratanții osmotici, cel mai activ este glicerolul, 50 g în perfuzie intravenoasă în 500 ml ser glucozat 5%, repetat zilnic timp de 6 zile. Glicerolul este activ și pe cale bucală, 1 g/kg, de 3 ori pe zi. Dezavantajul principal al deshidratanților osmotici este acela că efectul terapeutic este urmat de o creștere compensatorie a tensiunii intracraniene *(rebound)*. Corticoterapia (dexametazon) a fost întrebuințată în ictusurile cerebro-vasculare, dar utilitatea ei nu a fost confirmată.

Cînd valorile tensiunii arteriale sînt foarte ridicate, se administrează Raunervil 2,5 mg sau Clonidin (Catapresan) 0,15 mg i.m.

În ictusul acut anticoagulantele și fibrinoliticele sînt contraindicate, deoarece ar putea transforma un infarct alb într-unul roșu sau chiar într-o hemoragie. Ele pot fi folosite însă în ictusul progresiv (prin tromboza carotidei) sau în prezența unei cardiopatii emboligene, cu risc de embolie cerebrală.

Hipertermia din cursul ictusului nu se datorește numai infecțiilor, ci adesea este consecința suferinței centrilor termoregulatori. Ea mărește consumul de oxigen al substanței nervoase și de aceea trebuie să fie combătută.

La bolnavii cu neliniște psihomotorie se poate administra de 3 ori pe zi cîte 1/3 din amestecul 1 fiolă Mialgin, 1 fiolă Plegomazin și 1 fiolă Hidergin, i.m.

10.1.2. TRATAMENTUL DUPĂ FORMA ETIOLOGICĂ

10.1.2.1. TRATAMENTUL ACCIDENTELOR CEREBRALE ISCHEMICE

Infarctul cerebral constituit nu mai poate fi influențat. De aci caracterul *profilactic* al tuturor „tratamentelor", începînd cu anticoagulantele și terminînd cu chirurgia leziunilor ocluzive. Se urmărește prevenirea emboliilor cerebrale, a transformării unei ischemii reversibile într-un infarct ireversibil, a extinderii unui infarct limitat. Din punct de vedere terapeutic este importantă separarea celor 3 tipuri de accidente ischemice: atacurile ischemice tranzitorii, ictusul progresiv, ictusul complet.

Atacurile ischemice tranzitorii se traduc prin deficite neurologice în teritoriul carotidian sau vertebral, cu durată scurtă (minute sau ore fără a depăși 24 de ore) cu caracter total reversibil, dar recidivant. Ele sînt atribuite unor embolii avînd ca punct de plecare o stenoză ateromatoasă situată în porțiunea cervicală a arterelor carotide (hemipareză, afazie, amauroză fugace) și vertebrale (dizartrie, disfagie, ataxie cerebeloasă, crize de cădere, hemianopsie, cecitate corticală, diplopie). Constatarea unui suflu la auscultarea acestor artere constituie un simptom important. Urmăriți pe o perioadă de 3 ani, o treime dintre acești bolnavi au suferit un ictus complet. Instituirea unui tratament anticoagulant (heparină urmată de trombostop) pe o durată de 2—6 luni are ca efect imediat dispariția atacurilor ischemice tranzitorii și ca efect îndepărtat reducerea accidentelor definitive la 1/2—1/4 din proporția întîlnită la pacienții netratați cu anticoagulante.

Posibilitatea unui accident hemoragic în cursul unor tratamente prelungite cu anticoagulante a atras atenția asupra unor medicamente care împiedică adezivitatea și agregarea trombocitelor:

1. *Aspirina*, 0,6—1 g pe zi, a dat rezultate în cazuri de amauroză fugace legată de o creștere anormală a numărului de trombocite. Acțiunea sa în atacuri ischemice de origine aterosclerotică este dovedită.

2. *Dipiridamolul* (Persantin), în doză de 75 mg de 3 ori pe zi, inhibă agregarea trombocitelor indusă de ADP. Ar fi eficient în accidente ischemice la tineri, consecutive unor anomalii trombocitare, dar utilitatea lui în ischemiile arteriosclerotice este controversată.

3. *Sulfinpirazona* (Anturan) în doză de 600 mg pe zi ar fi dat rezultate favorabile în accidente ischemice tranzitorii pe fond arteriosclerotic.

În concluzie, medicamentele care împiedică agregarea trombocitelor nu pot înlocui anticoagulantele. Acestea rămîn obligatorii cînd este necesară o acțiune energică: a) cardiopatii emboligene; b) accidente ischemice tranzitorii prin emboli porniți de la o stenoză a carotidelor sau vertebralelor. În cazurile mai puțin urgente, se pot utiliza antiagregantele plachetare: a) după 2—6 luni de medicație anticoagulantă, în atacurile ischemice tranzitorii;

b) în tratament cronic, după un ictus complet, pentru prevenirea de noi ictusuri.

În atacul ischemic tranzitor carotidian, pentru depistarea unei stenoze corectabile chirurgical e necesară angiografia. Dat fiind că la arterioscleroşi angiografia expune la accidente grave la 2—3% din cazuri, se începe prin ultrasonografie Doppler şi numai dacă aceasta arată stenoză se recurge la angiografie.

În *ictusul progresiv*, tratamentul anticoagulant este susţinut de unii autori şi contestat de alţii. După Carter (1964), anticoagulantele dau rezultate bune în 70% din cazuri, (faţă de 50% în grupul netratat). În tromboza progresivă a arterei bazilare, Whisnant (1961) obţine o reducere a mortalităţii de la 58% la 9% Clinic, tromboza bazilară se traduce într-o primă fază prin semne de „claudicaţie intermitentă cerebrală": hemipareze apărînd alternativ de o parte şi de alta, tulburări de deglutiţie, pareze oculare, semne cerebeloase cu caracter oscilant în evoluţie. În faţa acestui tablou clinic, utilizarea anticoagulantelor este obligatorie.

Intervenţiile chirurgicale (dezobstruarea carotidei) practicate chiar în primele 6 ore ale ictusurilor progresive au fost urmate de o mortalitate mare (în jurul a 30%); chiar dacă s-a reuşit dezobstruarea arterei, se produce frecvent o transformare hemoragică a infarctului. Problema utilităţii intervenţiilor dezobstructive precoce este încă în studiu.

În *ictusul complet*, terapia depinde de extensia focarului, de faptul dacă bolnavul este conştient, sau prezintă tulburări de conştienţă mai uşoare sau mai grave, mergînd pînă la comă. În acest din urmă caz, pe primul plan trec îngrijirile generale vizînd menţinerea funcţiilor vitale, aşa cum au fost expuse anterior.

Terapeutica nu este în măsură să influenţeze infarctul cerebral; ea ar putea însă preveni necroza zonelor din vecinătatea infarctului, zone care, deşi irigate insuficient, primesc încă o cantitate suficientă de oxigen pentru asigurarea metabolismului vital. Aplicarea unei medicaţii vasodilatatoare — în primul rînd papaverină în perfuzie — este o indicaţie logică, deşi rezultatele terapeutice sînt modeste. Anticoagulantele expun la riscul transformării hemoragice a infarctului — eventualitate rară — dar ar preveni trombozele pulmonare şi flebitele membrelor; rezultatele statistice sînt mai puţin semnificative. Combaterea edemului este importantă, deşi diagnosticul lui este dificil, cu excepţia cazurilor foarte rare cu stază papilară, a celor cu fenomene de angajare, sau cu deplasări vasculare vizibile pe angiografie. Tratamentul edemului cerebral se bazează pe soluţii hipertonice (administrate cu prudenţă sub controlul osmolalităţii plasmatice), asigurarea ventilaţiei pulmonare, eventual hiperventilaţie. Edemul cerebral nu poate fi afirmat cu certitudine decît cu ajutorul unor investigaţii moderne: tomografia computerizată, monitorizarea presiunii intracraniene.

Pentru a împiedica aglomerarea şi stagnarea hematiilor în teritoriul ischemiat, se utilizează Dextran 40 (dextran cu moleculă uşoară), soluţie 10% administrată în perfuzie lentă, 10 ml/kg (500 ml la 12—24 ore). Uneori Dextranul produce accidente anafilactice, iar la cei cu insuficienţă a cordului stîng expune la edem pulmonar. Tratamentul cu Dextran reduce mortalitatea, dar nu micşorează în mod semnificativ deficitele neurologice reziduale. Administrarea de oxigen hiperbar a dat rezultate în cîteva cazuri, fiind ineficace în altele.

Se va urmări menţinerea tensiunii arteriale în jurul valorilor normale. Utilizarea raţională a hipotensoarelor — Lasix, Nefrix, reserpinice — contrar unei opinii răspîndite, nu compromite irigarea cerebrală. Dimpotrivă, o presiune sanguină ridicată generează contracţia arterelor cerebrale. În cazul scăderii anormale a tensiunii arteriale — stări de şoc, infarct cardiac —, acestea vor fi corectate prin medicaţia adecvată.

10.1.2.2. TRATAMENTUL HEMORAGIEI CEREBRALE ŞI AL HEMATOMULUI CEREBRAL

Tratamentul *hemoragiei cerebrale* presupune un diagnostic exact. La ora actuală acest diagnostic poate fi stabilit cu precizie prin tomografia axială computerizată.

În funcţie de mărimea hemoragiei, de localizarea ei, tabloul clinic variază de la o simptomatologie focală (hemipareză, afazie, hemianopsie, sindrom cerebelos sau de trunchi cerebral) cu conştienţa păstrată, pînă la tabloul clasic de hemoragie cerebrală cu comă profundă. Cazurile comatoase sau subcomatoase necesită în primul rînd îngrijirile expuse la cap. „Tratamentul general al ictusului cerebrovascular". Combaterea edemului cerebral va fi de asemenea urmărită. Puncţia lombară este indispensabilă pentru diagnostic, deşi în 15—20% din hemoragii, sîngele nu pătrunde în lichidul cefalorahidian. În unele ramolismente cerebrale, mai ales embolice, se poate găsi LCR hemoragic. Cu toate acestea puncţia lombară este necesară, ea fiind contraindicată numai în caz de hipertensiune intracraniană.

Utilitatea medicaţiei hemostatice nu a putut fi dovedită. Se obişnuieşte totuşi prescrierea Vitaminei K (1—2 fiole intramuscular), a *Venostatului* (Reptilază), 1—2 fiole s.c. sau i.v. Hemoragiile legate de o fragilitate capilară ar beneficia teoretic de *Rutozid* (comprimate, 3—6 pe zi; fiole, 1—2 i.m. pe zi).

Se impune corectarea hipertensiunii arteriale prin Nefrix, Hiposerpil, la nevoie sub formă injectabilă.

Problema cea mai importantă este aceea a indicaţiei chirurgicale. Intervenţia chirurgicală nu are perspective în hemoragia clasică, cu sediul în regiunea capsulostriată, cu stare comatoasă. În schimb, intervenţia poate fi salvatoare în „hematomul cerebral", caracterizat prin sediul lobar (temporal, frontal, parietal), sau cerebelos, printr-o mai bună delimitare a focarului, care se comportă mai mult ca o leziune expansivă decît ca una dilacerantă. Elementele de diagnostic sînt expuse la „Baze clinice". Deşi rezultatele operatorii sînt mai bune la cei operaţi la cîteva zile după ictus, unele cazuri acute nu pot fi salvate decît prin intervenţii imediate. Indicaţii operatorii există şi în hematomul cerebelos, cu excepţia cazurilor cu evoluţie supraacută. În mod excepţional, au putut fi operate cîteva cazuri de hematoame ale trunchiului cerebral, în care colecţia sanguină era bine delimitată.

10.1.2.3. TRATAMENTUL HEMORAGIEI SUBARAHNOIDIENE

Tratamentul *hemoragiei subarahnoidiene* implică internarea obligatorie, de preferinţă într-o secţie de neurochirurgie. Datorită de cele mai multe ori unei malformaţii vasculare (anevrism sau angiom), hemoragia subarahnoidiană mai poate fi atribuită hipertensiunii arteriale, endocarditei bacteriene, rar unei meningite, encefalite sau tumori cerebrale.

Prima indicație terapeutică este repausul la pat timp de 4—6 săptămîni. Împotriva cefaleei se prescriu analgezice iar în caz de agitație *Clordelazin*, 1—2 fiole i.m.; *morfina este contraindicată* iar la nevoie se poate utiliza *Mialgin*. Hipertensiunea arterială va fi corectată. Puncția lombară este efectuată numai pentru diagnostic și nu ca tratament. În caz de anoxie sau hipercapnie, se impune de urgență aspirația secrețiilor faringiene, la nevoie traheostomia, știut fiind că tulburările respiratorii duc la creșterea hipertensiunii intracraniene.

Se obișnuiește administrarea de Vitamină C și Vitamină K. Unii autori menționează rezultate favorabile cu antifibrinolitice de tipul *Acid epsilon-aminocaproic* (E.A.C.). Se administrează în injecție i.v. lentă (de exemplu 2 ml/min., din soluția 20%) sau în perfuzie. Doza de atac este de 5 g; restul de 10—15 g este divizat în doze egale, administrate la intervale de 4 ore. Medicamentul este administrat 2—4 săptămîni și are ca scop prevenirea recidivelor hemoragiei.

Numai în cazurile în care există fenomene serioase de hipertensiune intracraniană se vor utiliza soluții hipertonice administrate intravenos (vezi cap. „Tratamentul general al ictusului cerebrovascular").

Arteriografia este obligatorie pentru depistarea anevrismului, care poate fi sursa unei recidive a hemoragiei. Chiar la bolnavii cu hipertensiune arterială, de foarte multe ori cauza hemoragiei este un anevrism. Deși angiografia este mai ușor tolerată la 2—5 zile după accident, actualmente există tendința ca arteriografia să fie executată în prima zi, permițînd o intervenție precoce, înainte de recidiva hemoragiei. Arteriografia poate fi amînată la bolnavi în vîrstă înaintată, la cei cu arterioscleroză severă, sau comă profundă. O intervenție practicată după a 7-a zi expune pe bolnav la recidiva hemoragiei. Intervenția este contraindicată la bolnavii comatoși de la început. Totuși, în acele cazuri în care la început starea de conștiență era relativ bună și la care se produce ulterior o obnubilare progresivă, evoluînd spre comă, există prezumția unui hematom care justifică intervenția. Deși intervențiile efectuate la comatoși au mortalitate apropiată de 90%, este probabil că în caz de hematom, intervenția permite totuși salvarea cîtorva cazuri.

Dintre bolnavii care au indicație operatorie, dar refuză intervenția, 35% decedează după 1 an de la hemoragia inițială.

10.1.2.4. TRATAMENTUL TROMBOFLEBITELOR CEREBRALE

Tromboflebita poate interesa sinusurile durei *mater* sau venele cerebrale. Etiologic sînt incriminate infecțiile de vecinătate, puerperalitatea, stările postoperatorii.

Terapeutic se recomandă Dexametazonul. Anticoagulantele sînt recomandate de unii autori, contraindicate de alții. Antibioticele cu spectru larg (asociația Ampicilină-Gentamicină) vor fi utilizate în prezența unei infecții dovedite.

10.1.3. RECUPERAREA BOLNAVILOR CU ACCIDENTE CEREBRALE VASCULARE

Dintre bolnavii care supraviețuiesc unui ictus vascular, aproximativ 90% recapătă posibilitatea de a merge; 20—30% își pot relua ocupațiile.

Preocupările pentru recuperarea bolnavului trebuie să înceapă încă din perioada ictusului. Se vor corecta atitudinile vicioase — flexia genunchiului, rotaţia externă a membrului inferior, echinismul. Se va menţine întins muşchiul a cărui contractură este mai precoce, astfel încît capetele de inserţie să fie cît mai depărtate; dimpotrivă, antagoniştii acestor muşchi vor trebui să aibă capetele mai apropiate. Astfel, braţul va fi aşezat în abducţie şi rotaţie externă, antebraţul în semiflexie şi supinaţie, degetele în extensie. Pentru menţinerea acestor atitudini se poate utiliza o pernă — eventual o pernă de burete — plasată în axilă, atele de plastic ataşate pe antebraţ şi mînă. Pentru membrul inferior se pot folosi săculeţe de nisip sau gutiere.

Mişcările pasive vor fi începute în primele zile ale ictusului, în cazuri cînd nu există un pericol din partea funcţiilor vitale. Se vor face 2—3 şedinţe zilnice, la început mai scurte, apoi mai lungi. Se va urmări menţinerea amplitudinii maxime (normale) pentru mişcările fiecărei articulaţii. Bolnavii vor fi încurajaţi să-şi mobilizeze membrele bolnave cu cele sănătoase, eventual utilizînd un scripete.

Dacă nu există contraindicaţii generale, după 7—10 zile de la ictus se va aşeza bolnavul în poziţie şezîndă. De îndată ce va fi posibil se va cere bolnavului să execute mişcări active, insistîndu-se asupra acelora care se opun atitudinilor vicioase: abducţia şi rotaţia externă a braţului, extensia mîinii şi degetelor. Din momentul în care bolnavul poate ridica membrul inferior deasupra planului patului, se vor începe exerciţii de mers. Se pot face exerciţii de mers între bare paralele.

Pentru mişcările degetelor, se pot face exerciţii de strîngere a unei mingi de cauciuc.

Pentru combaterea spasticităţii, s-au întrebuinţat cu efecte îndoielnice o serie de medicamente „decontractante": Clorzoxazonă (Paraflex) 2—6 comprimate de 0,250 mg/zi, Mydocalm 3—9 tablete pe zi. Atunci cînd pareza mişcării de flexie dorsală a piciorului jenează mersul, se poate corecta căderea piciorului printr-un dispozitiv ortopedic.

Bolnavii afazici beneficiază de reeducare, urmărindu-se recuperarea vorbirii, cititului, scrisului, calculului etc.

10.1.4. TRATAMENTUL PREVENTIV AL ACCIDENTELOR CEREBROVASCULARE

Este indicat la hipertensivi, la pacienţi cu arterioscleroză sistemică, la cei care au prezentat un accident cerebrovascular.

Una din indicaţiile cele mai bine fundamentate este aceea de a trata hipertensiunea arterială. Tensiunea arterială va fi redusă cu medicaţia modernă: reserpină, diuretice, hidrazinoftalazină, metil-dopa, clonidin.

Indicaţiile dietetice: regim hiposodat (la hipertensivi), cu reducerea grăsimilor animale, evitarea abuzului de alcool, suprimarea fumatului sînt indicaţii logice din punct de vedere general; utilitatea lor în reducerea accidentelor cerebrovasculare este probabilă, dar nu a fost pe deplin demonstrată.

Anumite stări patologice care predispun la accidente cerebrovasculare (diabetul, obezitatea, hipercolesterolemia) vor fi tratate. Clofibratul poate scădea colesterolemia şi nivelul trigliceridelor. Se administrează în doze de 1,50—2 g/zi timp de 20—30 de zile.

Afecţiunile valvulare emboligene necesită un tratament anticoagulant pe durată nelimitată.

Tratamentul chirurgical al stenozelor ateromatoase ale carotidei (mai puţin ale vertebralei) previne constituirea unui ictus definitiv, dar după urmărire de 40 de luni, mortalitatea lotului operat (17%) se apropie de cea a lotului netratat (20%). Tratamentul chirurgical — endarteriectomia — are indicație preventivă și va fi aplicat numai în atacuri ischemice tranzitorii nu și în ictusuri constituite. Se intervine asupra stenozelor și nu asupra ocluziei complete. În cazul unor leziuni stenozante sau oclusive care nu sînt accesibile unei intervenții directe (de ex. leziuni intracraniene) se efectuează anastomoze între artera cerebrală medie și artera temporală superficială ramură a carotidei externe.

10.2. EPILEPSIA

Baze clinice. Înainte de instituirea unui tratament anticomițial este necesar să se precizeze:

1. Dacă este vorba de o manifestare epileptică, sau de un fenomen paroxistic neepileptic.
2. Dacă se poate stabili o cauză a epilepsiei.
3. Care este forma electroclinică a epilepsiei.

Diagnosticul diferențial al epilepsiei impune eliminarea lipotimiei. Aceasta se produce întotdeauna în ortostatism, convulsiile lipsesc sau sînt abia schițate, electroencefalograma intercritică este normală. Caracteristică este sincopa imediat după micțiune. Pierderi de cunoștință apar în blocul atrioventricular (sindrom Adams-Stokes), în hipotensiunea ortostatică (boala Shy-Dräger, tabes, afecțiuni ale măduvei, tratamente cu neuroleptice sau ganglioplegice). La copii, pierderi de cunoștință ce apar numai după plîns ca și crizele de pavor nocturn, sînt manifestări paroxistice neepileptice; numai 2—3% dintre acești copii devin epileptici. Convulsiile febrile ale copiilor nu sînt urmate de epilepsie decît în 10% din cazuri; sînt suspecte acele convulsii care apar la febre mici (sub 38°), care sînt localizate, care lasă după ele deficite motorii, chiar dacă acestea sînt tranzitorii. De asemenea sînt suspecte convulsiile care se repetă după ce copilul a depășit vîrsta de 4—5 ani. În cazurile care evoluează spre epilepsie, electroencefalograma arată anomalii de tip epileptic persistînd la examene repetate.

La copii sau adolescenți cu tulburări de comportament sau instabilitate motorie, electroencefalograma arată adeseori modificări etichetate „de tip comițial". În absența crizelor clinice nu este indicată instituirea unui tratament antiepileptic.

Criza epileptică apărînd pentru prima dată la un adult impune eliminarea unei tumori cerebrale. Examenul fundului de ochi, electroencefalograma, radiografia craniană simplă sînt obligatorii, iar scintigrafia cerebrală este recomandabilă. Dacă nu există semne de hipertensiune intracraniană, se indică puncție lombară și pneumoencefalografie. Alte cauze la baza acestor manifestări comițiale pot fi leziuni vasculare, parazitoze cerebrale, encefalite, colagenoze. Apariția tomografiei axiale computerizate permite eliminarea leziunilor expansive intracraniene și permite să ne dispensăm de pneumoencefalografie. Angiografia poate fi necesară pentru excluderea unor malformații vasculare.

Nu se vor uita cauzele metabolice: hipoglicemia, hipocalcemia, hiponatremia.

După locul de origine al descărcării paroxistice, se acceptă următoarele forme ale accesului epileptic:

1. Epilepsia generalizată primitivă, avînd punctul de plecare în structurile „centrencefalice“ (mezencefal şi diencefal). Aici intră două forme:

— epilepsia majoră (crize convulsive generalizate);

— epilepsia minoră (petit-mal), care la rîndul ei se traduce prin absenţe, crize mioclonice, crize akinetice.

2. Epilepsia focală are punctul de plecare în diferite regiuni ale cortexului, dînd naştere la crize motorii, somatosenzitive, vizuale, auditive etc. O importanţă deosebită revine epilepsiei temporale, care se traduce prin crize psihomotorii (false absenţe temporale, automatisme simple sau complexe, crize ambulatorii), crize psihosenzoriale (iluzii sau halucinaţii olfactive, vizuale, auditive), modificări paroxistice ale stării de conştienţă (stări de vis, iluzia de a fi trăit anterior momentul prezent, impresia de straniu, crize de anxietate paroxistică). Focarele temporale dau de multe ori naştere la crize convulsive generalizate. Nu numai cortexul temporal, dar şi formaţiile profunde ale lobului temporal (amigdala şi hipocampul) au un potenţial epileptogen foarte ridicat.

Împotriva schemei prezentate s-au formulat obiecţii, punîndu-se la îndoială rolul formaţiilor centrencefalice în declanşarea epilepsiei generalizate. Unii autori susţin că în realitate este vorba de o epilepsie generalizată secundar, punctul de plecare fiind un focar cortical pe convexitate, sau pe faţa internă a creierului, ale cărui descărcări invadează întreaga scoarţă cerebrală. Pentru orientarea terapeuticii vom deosebi următoarele forme clinice principale:

1. Epilepsia majoră caracterizată clinic prin crize convulsive generalizate.

2. Epilepsia minoră caracterizată clinic prin absenţe, alteori prin crize mioclonice sau akinetice. Electroencefalograma arată descărcări bilaterale simetrice, sincrone, de complex vîrf-undă 3 c/sec.

3. Epilepsia psihomotorie, descrisă mai sus, corespunde practic cu epilepsia temporală. Electroencefalograma arată de regulă focare în lobul temporal.

4. Epilepsii focale altele decît cea psihomotorie, caracterizate prin crize jacksoniene, crize adversive, crize focale somatosenzitive, auditive, vizuale etc. Electroencefalograma decelează focare în zona rolandică, somatosenzitivă, frontală etc.

Principii generale în conducerea tratamentului antiepileptic. Scopul tratamentului este de a suprima crizele paroxistice.

Este preferabil, atunci cînd este posibil, să se utilizeze un singur medicament în doze suficient de mari, decît să se asocieze două sau mai multe medicamente în doze mici.

Se va începe cu doze mijlocii afară de cazurile cu crize frecvente unde primejdia unei stări de rău impune de la început doze mai mari. În epilepsia majoră, ca şi în crizele focale, se va începe cu Fenobarbital. Se va recomanda pacientului ca în cazul în care crizele nu dispar după un interval de 7—10 zile de la instituirea medicaţiei să crească doza, cu de exemplu încă 1/2-1 tabletă din medicamentul prescris, iar la nevoie peste un alt interval, să se procedeze la o nouă creştere, ajungîndu-se la doza maximă tolerată. Se va introduce un al doilea medicament numai dacă primul nu a avut rezultate, sau dacă nu este tolerat. În cazul adăugării unui al doilea medicament se menține și primul, deoarece suprimarea bruscă a acestuia ar putea declanșa crize frecvente. Se merge astfel cu două medicamente sau, în caz excepțional, cu trei, pînă la suprimarea crizelor. În cazul indicației de a suprima un medicament considerat inutil sau greu tolerat, această suprimare se va face progresiv (de exemplu se reduce cîte 1/4—1/3 din doză la fiecare 7—10 zile). Evident că în cazul unui medicament toxic, de exemplu Tridion, sau în cazul unui accident grav (de exemplu o leucopenie serioasă), medicamentul va fi suprimat brusc și protecția va fi asigurată cu un medicament netoxic cu acțiune rapidă, dat în doze suficiente (Fenobarbital pentru crize majore, Diazepam pentru crize minore).

În cazul asocierii mai multor tipuri de crize — de pildă crize majore și absențe — se vor asocia medicamentele corespunzătoare (Fenobarbital cu Zarontin). În asocieri de crize majore cu crize focale, sau crize psihomotorii, se poate da fie Fenitoin singur, fie Carbamazepin singur, fie Carbamazepin asociat cu Fenitoin.

Durata tratamentului antiepileptic. La unii bolnavi tratamentul anticomițial va fi menținut indefinit. La alții se poate lua în considerare reducerea și chiar suprimarea lui. În principiu dacă trec doi ani fără nici o criză și dacă electroencefalograma tinde la normalizare, se poate reduce medicația, de pildă cu 1/4 din doza zilnică, urmînd ca peste circa alți 2 ani să se procedeze la o reducere similară. Dacă între timp nu au apărut crize, se poate continua scăderea pînă la suprimare.

Măsuri igieno-dietetice. În afara interdicției alcoolului nu există restricții alimentare. Regimul cetogen, greu de realizat în practică, are o anumită eficacitate, dar nu mai este necesar azi, cînd dispunem de o medicație activă.

În privința școlarizării și activității profesionale, se urmărește pe cît posibil încadrarea epilepticilor în rîndul normalilor. Totul depinde de controlul crizelor prin medicație și de starea psihică care la cei mai mulți pacienți se înscrie în limite normale. Se vor evita activitățile periculoase pentru bolnav și cei din jur (conducere de autovehicule, munci la înălțime, munci lîngă foc etc.).

Aceleași principii sînt valabile pentru exerciții fizice și sport. Înotul în apă adîncă și fără însoțitor este contraindicat. Expunerea îndelungată la soare, sporturile care expun la traumatisme craniene vor fi evitate.

S-au observat cazuri în care lipsa prelungită de somn declanșează crize.

10.2.1. TRATAMENTUL CRIZELOR CONVULSIVE GENERALIZATE (EPILEPSIA MAJORĂ)

Pentru *tratamentul epilepsiei majore* (crize tonico-clonice) se utilizează unul din drogurile: fenitoin, fenobarbital, carbamazepin, valproat.

Fenobarbitalul (feniletilmalonil ureea) este un medicament prețios, avînd o eficacitate remarcabilă și efecte secundare reduse.

La adult se administrează în cazurile de gravitate medie 0,10—0,30 g pe zi. În cazul dozelor mici (0,10) medicamentul se administrează seara; în cazul dozelor mari se prescrie în două doze, doza de dimineață fiind mai mică și doza de seară mai mare. În cazul crizelor exclusiv nocturne, se obișnuiește luarea întregii cantități seara.

La copii se prescriu 4—6 mg/kg; în realitate, toleranţa foarte bună a copilului permite, în cazurile grave, creşterea acestor doze. Astfel, la sugar se pot prescrie 3—8 tablete de 0,015 g, la un copil mic 1—2 tablete de 0,10 g, la un copil mare 1—3 tablete de 0,10 g.

La copii cu crize febrile se va administra un tratament preventiv continuu cu 4—6 mg/kilocorp Fenobarbital. În epilepsia catamenială se pot mări dozele în perioada respectivă.

Reacţiile adverse se limitează la somnolenţă, dificultate de concentrare, care pot fi evitate prin adăugare de Cafeină 0,05 g la Fenobarbital 0,10 g. În general, Cafeina nu este necesară, deoarece somnolenţa dispare după 2—3 săptămîni de la instituirea medicaţiei. La doze mari de Fenobarbital apare ataxie, vorbire cerebeloasă, nistagmus. Luminalul va fi definitiv suprimat în cazurile foarte rare de erupţii întinse cu prurit, febră, edem al feţei, adenopatii.

Difenilhidantoina (Fenitoin), medicament deosebit de activ, se prescrie în doze de 5—8 mg/kilocorp. Se consideră că mai puţin de 0,30 g difenilhidantoină neasociată cu alt antiepileptic este inutilă. În cazurile mijlocii se administrează 0,30 g; doze de 0,40—0,50 g sînt suportate de adulţi. Doza maximă pe 24 de ore este de 0,60 g.

Mai puţin hipnagog ca luminalul, hidantoina în doze mari dă vărsături, ataxie, nistagmus şi diplopie; aceste fenomene dispar cu micşorarea dozelor. Uneori produce erupţii cutanate însoţite sau nu de febră. Apariţia oricărei erupţii cutanate impune imediata sistare a medicaţiei. Sistarea va fi definitivă după erupţii de tip purpuric sau exfoliativ, precum şi după erupţii însoţite de febră, adenopatii sau modificări sanguine. După erupţii benigne rubeoliforme sau scarlatiniforme, medicaţia este de asemenea oprită dar poate fi reluată în doze prudent crescînde după dispariţia erupţiei. Reapariţia erupţiei impune renunţarea la difenilhidantoină. Apariţia unui sindrom cerebelovestibular indică reducerea dozelor. Administrarea prelungită de doze excesive duce la un sindrom cerebelos ireversibil, cu dispariţia celulelor Purkinje. S-au semnalat şi polinevrite.

Se recomandă supravegherea gingiilor pentru a depista hipertrofia gingivală, care, cînd este evidentă, indică suprimarea medicaţiei. Complicaţii hematologice sînt excepţionale, totuşi efectuarea hemogramei de 4 ori pe an este recomandată. Contraindicaţiile sînt rare: anemii, leucopenii, insuficienţă renală sau hepatică avansată, manifestări cutanate de intoleranţă. Administrate la femei gravide, atît Fenobarbitalul cît şi Fenitoina au o acţiune teratogenă, mărind de la 5% (femei epileptice netratate) la 13% incidenţa la făt a unor malformaţii: buză de iepure, gură de lup, malformaţii cardiace.

Pirimidindiona (Primidion, Misolin, Sertan), medicament util în epilepsia psihomotorie, este activ şi în epilepsia majoră. În practică se dau în general 3—4 tablete de 0,25 g (doza maximă 6—7 tablete). La copii se recomandă 0,25—0,50 g, pînă la 2 ani; 0,50—0,75 g, pînă la 6 ani; 0,50—1 g la 9 ani; în realitate este mai bine să se calculeze după greutate (12—25 mg/kg). Dat fiind că la unii bolnavi (10%) apare ameţeală, vărsături, somnolenţă, se recomandă începerea cu doze mici: la adulţi cu 2—3 jumătăţi de tabletă pe zi, la copil cu 2—3 sferturi de tabletă. Se creşte apoi doza totală zilnică cu 1/2 tabletă la 3—4 zile. Nu se va asocia Primidonul cu Fenobarbital, deoarece ambele medicamente produc somnolenţă; se poate asocia cu difenilhidantoină. În cazul cînd apare somnolenţă sau ataxie, se reduc dozele. Primidonul este practic lipsit de efecte toxice majore; foarte rar s-a semnalat o anemie megaloblastică, pentru depistarea căreia se va face hemograma de două ori pe an şi care cedează la acid folic.

10.2.2. TRATAMENTUL EPILEPSIEI MINORE

Pentru *tratamentul epilepsiei petit-mal* cele mai recomandabile sînt etosuccinimida (Suxilep), valproatul (Depakin); Tridiona (Trepalul) a pierdut teren din cauza toxicităţii.

Înainte de începerea tratamentului este indispensabil să se stabilească dacă bolnavul are absenţe propriu-zise, în cadrul epilepsiei minore, sau pseudoabsenţe în cadrul epilepsiei psihomotorii (temporale). Mişcările de deglutiţie şi de căutare cu mîinile sînt caracteristice pentru criza temporală, pe cînd clipitul cu ritm de 3 pe secundă se întîlneşte în absenţa propriu-zisă. Debutul la vîrsta adultă este foarte rar pentru epilepsia minoră. Indispensabilă pentru diagnosticul diferenţial rămîne electroencefalograma.

Trimetiloxazolidina (Tridione, Trepal), medicament foarte eficace al epilepsiei, este actualmente practic înlocuit cu succinimide, din cauza accidentelor grave la care expune.

Trepalul, tablete de 0,15 g, se administrează în doze de 20—50 mg/kg. În practică se începe cu doze mai mici — 15 mg/kg — şi se creşte săptămînal doza, pînă la obţinerea efectului terapeutic. La copil doza este cuprinsă între 0,30—0,90 g. Doza medie la adult este de 0,90 g pe zi; doze mari de 1,80 g, întrebuinţate de unii autori, sînt primejdioase. Dintre *reacţiile adverse*, unele sînt relativ benigne: cefalee, vertij, fotofobie, erupţii cutanate, sughiţ, greaţă. Complicaţii grave, uneori letale, sînt leucopenia, sindroame hemoragice prin trombopenie, uneori anemii aplastice. Sînt necesare hemograme frecvente pentru depistarea precoce a acestor tulburări; uneori ele apar brusc şi cu toate precauţiile nu sînt totdeauna evitabile. O reacţie adversă mai rară este nefroza.

Paradiona (dimetiletiloxazolidindiona) se ia în aceleaşi doze ca şi Tridiona, dar este ceva mai puţin activă ca aceasta. Reacţiile adverse sînt aceleaşi cu cele produse de Tridionă, dar incidenţa lor este ceva mai rară.

Succinimidele reprezintă azi principala medicaţie a epilepsiei minore. Unii autori afirmă că succinimidele favorizează crizele majore. Această opinie este probabil inexactă, deoarece s-au observat cazuri în care crizele majore au dispărut la Celontin sau Morfolep şi au reapărut la suprimarea acestor medicaţii.

Dintre succinimidele cunoscute se utilizează mai frecvent Zarontinul, Celontinul şi Morfolepul.

Zarontinul (Suxilep, etilmetilsuccinimidă) este preparatul cel mai eficace din grupul succinimidelor. Prezentat în capsule de 250 mg, se ia în cantitate de 20—50 mg/kg pe zi. Reacţiile adverse sînt puţin însemnate şi se reduc la greaţă, cefalee, somnolenţă, ameţeli, erupţii cutanate. Au fost semnalate cîteva cazuri fatale de pancitopenie şi trombopenie, dar spre deosebire de ceea ce se întîmplă în cursul tratamentului cu Tridionă, aceste accidente sînt cu totul excepţionale şi probabil evitabile.

Pentru a evita somnolența și modificările psihice care apar la unii copii, se începe cu doze mici, de exemplu cu 1 capsulă pe zi și se crește la nevoie la fiecare săptămînă cu o capsulă, pînă la obținerea efectului, sau la atingerea dozei maxime (1 g la copilul de 7 ani; 1,50—2 g la copii peste 7 ani sau la adulți — preferabil fiind calculul pe kilocorp). Chiar dacă apare somnolența sau modificări comportamentale la instituirea tratamentului, ele dispar pe măsură ce pacientul se adaptează la medicație.

Celontinul (Petinutin) este o dimetilfenilsuccinimidă prezentată în capsule de 150 și 300 mg. Este activ în epilepsia minoră, deși ceva mai puțin decît Zarontinul. Dozele și acțiunile secundare sînt asemănătoare cu ale Zarontinului.

Morfolepul (metil-fenil, N-morfonil succinimid), preparat în comprimate de 500 mg, se prescrie în doze de 20—35 mg/kg în 24 ore. Dă rezultate bune în crizele minore, dar are efect și împotriva crizelor mari.

Diazepamul (Valium) e administrat singur sau asociat celorlalte medicamente ale epilepsiei minore. Doza maximă administrată în 24 de ore este de 1/2 mg/kg, repartizată în 3—4 doze.

La un copil de 6—14 ani se începe cu 5 mg și se crește la fiecare 5 zile (la nevoie mai rapid) cu 5 mg pînă la doza eficientă maximă (20—25 mg pe zi). Reacțiile adverse se reduc la somnolență și fenomene ataxice, ce pot fi prevenite prin creșterea progresivă a dozelor. După 1—2 luni, crizele tind să reapară, ceea ce arată că Diazepamul este mai degrabă un tratament de urgență decît unul de durată. El reprezintă un tratament de elecție al epilepsiei mioclonice și — sub formă injectabilă — este cel mai bun tratament al stării de rău epileptic. Nu are indicație în tratamentul cronic al epilepsiei majore.

Mogadonul (Nitrazepam) are acțiune similară Diazepamului, fiind util în special în epilepsia mioclonică, în doze de 10—20 mg pe zi (la nevoie pînă la 0,5—1 mg/kg pe zi).

10.2.3. TRATAMENTUL EPILEPSIEI TEMPORALE

În *tratamentul epilepsiei temporale* se utilizează carbamazepina, fenitoinul, valproatul.

Teoretic tratamentul de elecție este Primidona (Mysolin, Sertan). Experiența ne arată rezultate egale, dacă nu superioare, cu Fenitoin. Fenobarbitalul este activ, dar mai puțin decît Fenitoina și Primidona. În cazul cînd crizele nu cedează, se obțin rezultate foarte bune adăugînd la tratamentul existent *Tegretol* (Carbamazepin 10—20 mg/kg). Se începe cu două jumătăți din tableta de 200 mg și se crește zilnic sau la 2—3 zile în funcție de toleranță, pînă la 400—800, la nevoie 1 000 mg pe zi. Alături de acțiuni secundare minore (grețuri, vărsături), se pot produce și complicații sanguine fatale, pentru prevenirea cărora sînt necesare examene periodice de sînge. Alt medicament foarte eficient în crize temporale rezistente este Depakinul (acid dipropilacetic, Valproat), în doze de 600—1 200 mg la copii pînă la 5 ani, 1 200—2 400 la copii mai mari, sau la adulți. În cazuri de epilepsie temporală rezistente la orice medicație, se pot obține rezultate bune prin tratament chirurgical. La nevoie se poate întrebuința și Clonazepamul (Rivotril) în doze de 0,1—0,3 mg/kg pe zi.

10.2.4. TRATAMENTUL SPASMULUI ÎN FLEXIE

Ticul Salaam (epilepsie cu hipsaritmie, sindromul West) apare la sugari şi de obicei dispare între 2 şi 3 ani, lăsînd importante sechele neurologice şi psihice. Se manifestă prin bruşte mişcări de obicei de flexie, în special flexia gîtului, repetîndu-se de nenumărate ori pe zi. Rezistent la orice anticonvulsivant, cedează la ACTH, 2 injecţii intramusculare pe zi a cîte 20—25 U, în serii de 3—4 săptămîni. La nevoie se pot repeta 3—4 asemenea serii, separate prin perioade de repaus de 2—4 săptămîni. Tratamentul suprimă manifestările comiţiale, dar nu pare a influenţa sechelele neuropsihice. Se mai poate utiliza hidrocortizon, Nitrazepam sau Clonazepam (Rivotril), Depakin.

10.2.5. TRATAMENTUL STĂRII DE RĂU EPILEPTIC

Uneori starea de rău reprezintă prima manifestare a unei epilepsii esenţiale, sau simptomatice. De cele mai multe ori apare la un comiţial cunoscut, ca urmare a întreruperii sau scăderii bruşte a medicaţiei anticomiţiale, a unui abuz de alcool, a unei boli febrile.

Posibilitatea unei evoluţii fatale impune un tratament de urgenţă (internare în spital, la nevoie într-un serviciu de reanimare). La adult se injectează imediat 0,40 g *Fenobarbital* i.m., iar la nevoie se pot adăuga peste 30 de minute alte 0,20 g. Alteori se poate administra de la început narcoza cu Pentotal 5%, injectîndu-se intravenos 0,35—0,60 g. Se pot administra clisme cu 4 g cloral hidrat. Actualmente se preferă acestor medicamente *Diazepamul*, începîndu-se tratamentul stării de rău prin injecţie intravenoasă de 10 mg. Injecţia intravenoasă este făcută lent: 1 mg la 10—20 secunde. În caz de persistenţă a convulsiilor, injecţia poate fi repetată fără a depăşi 0,5—1 mg/kg/24 ore. În cursul injecţiei intravenoase există riscul sincopei respiratorii, pentru evitarea căreia se recomandă injectarea lentă a Diazepamului. În stările de rău epileptic, se recomandă glucoză 33%, 50—100 ml i.v., în scopul combaterii edemului cerebral şi al unei eventuale hipoglicemii — cauză posibilă a stării de rău epileptic.

Importante sînt îngrijirile de terapie intensivă: aspiraţia secreţiilor, asigurarea ventilaţiei pulmonare şi circulaţiei, combaterea hipertermiei, asigurarea echilibrului hidroelectrolitic.

În stările de rău cu crize minore, tabloul clinic este al unei confuzii mintale, iar electroencefalograma arată descărcări neîntrerupte de vîrfuri unde de 3 c/sec. În acestea, efecte foarte bune se obţin cu injecţia intravenoasă de Diazepam, asociat cu succinimide.

Problema diagnosticului etiologic se pune în toate cazurile în care nu există certitudinea unei epilepsii esenţiale. Chiar dacă bolnavul prezintă crize de mai mulţi ani, tumoarea cerebrală nu este exclusă. Într-o proporţie neaşteptat de mare, starea de rău, apărută ca primă manifestare epileptică, este datorită unei tumori cerebrale. Alteori este vorba de o encefalită sau meningoencefalită; pentru diagnosticul clinic, puncţia lombară este indispensabilă, cu condiţia ca fundul de ochi să fie normal. O tromboflebită cerebrală, un abces cerebral merită să fie discutate. Dintre cauzele metabolice se vor elimina hipoglicemia, hipocalcemia, hiponatremia. Convulsiile după o intoxicaţie acută cu alcool se datoresc de obicei unei hipoglicemii. Se mai întîlnesc convulsii în intoxicaţii cu insecticide sau în cursul tratamentului cu Cicloserină.

Conduita terapeutică în crizele rezistente la tratament. Dozarea în serul sanguin a medicamentelor anticonvulsivante a arătat adesea în cazurile rezistente valori foarte joase, datorite fie faptului că bolnavul nu ia dozele prescrise, fie unei insuficiente absorbţii a medicamentului la nivelul tractului digestiv. În majoritatea cazurilor, eşecul terapeutic se datoreşte dozelor insuficient prescrise, prescrierii de 3—4 anticonvulsive, fiecare în doze prea mici, recomandării unui medicament de epilepsie minoră în crize majore, sau invers. Există însă şi cazuri cu adevărat dificile de tratat.

În cazul *epilepsiei majore* rezistente la tratament, se va creşte Fenobarbitalul la 0,4 g; la nevoie se va adăuga şi Fenitoină, pînă la 0,4—0,6 g, iar uneori se poate adăuga la aceste medicaţii Tegretol sau Depakin. În cazul mai multor crize zilnice, se poate recurge la injecţii cu Diazepam.

În crizele din perioada catamenială, se poate asocia acetazolamidă *(Ederen)* pe o perioadă de 7—10 zile.

În epilepsia psihomotorie, în cazul cînd doze mari de Fenitoin sînt insuficiente, se poate adăuga Tegretol, Depakin sau Rivotril. La nevoie se pune problema intervenţiei chirurgicale.

Epilepsia minoră este mai greu de tratat decît celelalte forme de epilepsie, dozele terapeutice fiind apropiate de dozele toxice. Dat fiind că gravitatea crizelor minore nu este comparabilă cu cea a epilepsiei majore, nu se va urmări suprimarea completă a crizelor cu preţul unor doze toxice. Tratamentul de elecţie este Suxilepul. În cazul în care chiar cu dozele maxime tolerate, crizele persistă, se va adăuga Diazepam *per os* sau injectabil şi eventual *Ederen.*

Preparatul Depakin (acid dipropilacetic) are reputaţia de a fi activ în toate formele de epilepsie. Cercetări recente arată că eficienţa cea mai mare apare în crize primitiv generalizate, cu complexe vîrf-undă (petit mal forma absenţă, petit mal mioclonic sau mioclonic astatic). Dozajul: 600—1 200 mg la copii sub 5 ani, 1 200—2 400 mg la copii mai mari sau adulţi.

Recent s-au obţinut cu Clonazepam (Rivotril) rezultate remarcabile în cazuri rezistente la alte medicaţii de epilepsie minoră, în special de forme mioclonice. Înrudit cu Diazepamul, Clonazepamul se administrează în doze de 0,1—0,3 mg/kg. Medicamentul s-a dovedit eficace şi în cazurile de sindrom West. Sub formă de injecţie intravenoasă, în cantitate de 1—4 mg (injectate cu viteza de 0,1 mg/sec.), stopează starea de rău epileptic. În cursul tratamentelor prelungite, Clonazepamul pare a-şi pierde din eficienţă.

Dificultăţi deosebite se întîmpină în tratamentul sindromului Lennox. Este vorba în genere de copii prezentînd o combinaţie de 2 sau mai multe forme de crize: akinetice, mioclonice, tonice, uneori crize de epilepsie majoră sau focală. Aceste manifestări paroxistice se asociază de obicei cu întîrziere mintală. Electroencefalograma arată vîrfuri unde atipice (petit mal variant cu frecvenţa 2/sec.). În acest sindrom se pot asocia ACTH, Zarontin, Nitrazepam. Rezultate superioare au fost obţinute recent cu Clonazepam sau Depakin.

10.2.6. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL EPILEPSIEI

În afara leziunilor expansive, tratamentul chirurgical poate fi indicat şi în unele epilepsii focale de origine encefalitică, traumatică etc. Se operează cu deosebire localizările temporale.

Vor fi operate numai cazurile la care încercări îndelungate de medicaţie anticonvulsivantă în doze adecvate nu au dat rezultat, în care electroencefalograma arată originea focală a descărcărilor şi de preferinţă cele cu focar unilateral (deşi s-au operat şi focare bilaterale). S-au obţinut rezultate bune în 50—70% din cazurile operate.

10. 3. SINDROAMELE EXTRAPIRAMIDALE

10.3.1. TRATAMENTUL SINDROAMELOR PARKINSONIENE

Medicaţia antiparkinsoniană anterioară tratamentului cu levodopa. Deşi incomparabil mai puţin eficace decît L-Dopa, antiparkinsonienele clasice merită să fie amintite, unele dintre ele putînd fi asociate cu medicaţia modernă.

Alcaloizii beladonei. Atropina în doze mari s-a dovedit utilă mai ales la bolnavi mai tineri. Multă vreme s-a utilizat formula: *Rp:* atropină sulfurică 0,10 g. Apă 20 g. Se începe cu 1 picătură de 3 ori pe zi şi se creşte progresiv pînă la 3 × X picături pe zi. *Scopolamina* în soluţie, sau în tablete de 0,3 mg, poate fi folosită pînă la doza zilnică de 1 mg. Reacţiile adverse — uscăciune bucală, confuzie mintală, retenţie urinară, posibilitatea declanşării unui glaucom — au făcut ca medicaţia atropinică să fie părăsită.

Parasimpaticolitice de sinteză. Trihexifenidilul (Artan, *Romparkin)* se administrează în tablete de 2 mg. Se începe cu Romparkin 1 tabletă pe zi şi se creşte la 1—3 zile cu o tabletă, pînă la doza eficientă 8—12—20 mg pe zi, divizate în 3 doze. Medicamentul influenţează tremurătura şi hipertonia, mai puţin akinezia. Nu toţi pacienţii suportă dozele mari, acestea producîndu-le greaţă şi uscăciune bucală. La bătrîni, medicamentul poate determina retenţie urinară, halucinaţii.

Prociclidinul (Kemadrin) este de asemenea eficace. Se prezintă sub forma de tablete de 5 mg, doza zilnică fiind de 5—30 mg.

Antihistaminice. Orfenadrina (Disipalul) tablete de 50 mg, 1—4 pe zi.

Levodopa. Reprezintă tratamentul cel mai eficace al sindromului parkinsonian. Introducerea acestui medicament a avut ca punct de plecare constatarea unei scăderi la parkinsonieni a conţinutului de dopamină din nucleii striaţi. Dat fiind că dopamina nu străbate bariera hematonevraxială, s-a recurs la Levodopa, precursor al dopaminei. Sub influenţa dopadecarboxilazei din organism, Levodopa se transformă în dopamină.

Doza iniţială este cuprinsă între 375—750 mg pe zi, divizate în 3—5 doze administrate după mese. Ritmul de creştere al dozelor depinde de toleranţă. În genere doza zilnică este crescută la fiecare 3 zile cu 125—750 mg. În caz de intoleranţă, creşterea va fi făcută o dată la 7 zile; uneori este necesară renunţarea la creştere pe o durată mai lungă, sau chiar reducerea temporară a dozei. Important este că în faţa unui insucces iniţial să nu se renunţe la medicaţie. Uneori medicaţia întreruptă de mai multe ori din cauza intoleranţei a dus totuşi în cele din urmă la rezultate bune. Deşi în genere rezultatele se obţin după 4—6 săptămîni, uneori sînt necesare 3—6 luni pentru ca efectul medicaţiei să fie evident. Dozele vor fi crescute pînă la obţinerea efectului dorit, sau pînă la apariţia fenomenelor de intoleranţă, dintre care mai frecvente sînt mişcările involuntare. Dozele finale oscilează între 4—6 g pe zi; unii bolnavi nu suportă mai mult de 2 g, iar alţii necesită între 6—8 g pe zi. Medicamentul este administrat în 4—6 prize pe zi.

Medicaţia poate fi instituită ambulator, deşi internarea este preferabilă şi permite o creştere mai rapidă a dozelor. În cazul cînd pacientul foloseşte una din medicaţiile anticolinergice, aceasta va fi continuată în paralel cu Levodopa, deoarece suprimarea bruscă poate determina tulburări. Înainte de instituirea tratamentului se vor cerceta: ureea sanguină, glicemia, hemograma, transaminazele, electrocardiograma (care la nevoie va fi repetată săptămînal). Se verifică tensiunea arterială în clino- şi ortostatism.

Practic, se procedează astfel: în cazul cînd o medicaţie anticolinergică a fost folosită, aceasta va fi păstrată şi se va adăuga o doză mică de L-Dopa; în primele zile 3 × 125 mg şi dacă este suportată, încă cîteva zile 3 × 250 mg şi apoi 3 × 500 mg cu care se continuă pînă la 3 luni, în care timp se pot face corecturi ale dozei în plus sau în minus. În cazul cînd nu există tremurături, anticolinergicele nu sînt necesare.

Rezultatele sînt superioare tuturor celorlalte medicaţii. Akinezia şi hipertonia sînt ameliorate în 80% din cazuri după 6 săptămîni, iar prelungirea tratamentului ameliorează această proporţie, 5% dintre bolnavi devenind asimptomatici. Deşi mai puţin influenţată, tremurătura beneficiază de asemenea; uneori este utilă adăugarea de anticolinesterazice sau amantadină; excepţional se mai recurge la stereotaxie. Asocierea unui inhibitor de decarboxilază de tipul L-alfa-metildopahidrazinei (Carbidopa) sau al seriltrihidroxibenzilhidrazinei (Ro 44 602) permite scăderea la 1/4 a dozelor de dopa, ameliorează procentul rezultatelor favorabile şi micşorează unele reacţii adverse (greaţă, aritmii cardiace). Dintre preparatele care asociază Levodopa cu inhibitorul de decarboxilază, mai cunoscute sînt produsele Sinemet şi Madopar. Preparatul Sinemet conţine pe fiecare tabletă 250 mg levodopa asociat cu 25 mg carbidopa. Se începe cu 2—3 jumătăţi de tabletă şi se creşte rapid la 4 tablete pe zi. Pe lîngă toleranţa lor mai bună, medicamentele de acest tip permit atingerea dozei utile în numai cîteva zile de la începerea medicaţiei. Dintre reacţiile adverse produse de Levodopa, cele mai frecvente sînt anorexia, greaţa, vărsăturile. Ele sînt atenuate dacă medicamentul este luat pe mîncate. Ele impun reduceri sau întreruperi temporare ale medicaţiei, dar în general dispar în decursul tratamentului. Tulburările cardiace constau în primul rînd în aritmii — mai ales extrasistolice — necesitînd supraveghere ECG, uneori tratament adecvat, reducerea dozei de Levodopa şi în cazuri severe renunţarea la Levodopa. Se mai întîlnesc: hipotensiune ortostatică, puseuri hipertensive, mai rar accidente coronariene. Odată cu atingerea dozei eficiente apar la aproape jumătate din bolnavi mişcări involuntare de tip coreoatetozic interesînd faţa, limba, gîtul, extremităţile. Este suficientă reducerea dozei de Levodopa, pentru ca aceste diskinezii să dispară.

Mai rare, dar adesea serioase, sînt tulburările psihice: insomnie, anxietate, depresiune mergînd pînă la sinucidere, agitaţie psihomotorie, confuzii, halucinaţii. Ele impun reducerea dozelor de Levodopa şi adăugarea unor medicamente neurotrope suportate mai bine de parkinsonieni (Diazepam, Tioridazină; în caz de depresie amitriptilină). Prezenţa unui glaucom cu „unghi îngust" constituie o contraindicaţie pentru Levodopa.

După mai mulţi ani de tratament la unii bolnavi apare fenomenul de „on — off", constînd în succesiunea în cursul aceleiaşi zile de perioade în care pacientul răspunde la medicaţie („on"), cu perioade de akinezie accentuată („off"). Pentru remedierea acestei situaţii se utilizează cu bune rezultate asocierea de Levodopa cu Bromocriptină. Se începe cu 2,5 mg Bromocriptină de 3 ori pe zi şi se creşte zilnic cu 1—3 comprimate de 2,5 mg pînă la doza zilnică de 30—100 mg Bromocriptină scăzîndu-se cu 10—20% doza de Levodopa. Cu acest tratament 20—30% din pacienţi sînt amelioraţi. Există incompatibilitate între Levodopa şi inhibitoarele de monoaminoxidază, efedrină, amfetamină şi alte droguri adrenergice. Vitamina B_6 reduce efectul antiparkinsonian al Levodopei.

Amantadina (Symmetrel, Viregyt) are o acţiune superioară antiparkinsonienelor clasice, dar inferioară L-Dopei. Uneori asociată cu L-Dopa măreşte efectul acesteia. În general se administrează 2—3 tablete de 100 mg, rar sînt necesare 500 mg/zi. Reacţiile adverse, în general absente la doze mici, constau în inapetenţă, insomnie, ameţeli. La doze foarte mari (500—800 mg/zi) s-au observat convulsii, stări confuzionale.

Tratamentul chirurgical al sindromului parkinsonian. Deşi au dat ameliorări la 70—90% din operaţi, intervenţiile stereotaxice par a nu mai avea indicaţii în boala Parkinson, după introducerea medicaţiei cu L-Dopa. Fac excepţie probabil unele tremurături mai rezistente la tratament. În schimb intervenţiile sînt indicate în alte diskinezii extrapiramidale.

Cele mai bune rezultate au fost obţinute prin talamotomie (distrugerea părţii anterioare a nucleului ventral lateral). Iniţial distrugerea a fost efectuată prin electrocoagulare, apoi prin refrigeraţie (criotalamotomie), sau prin izotopi radioactivi.

Rezultatele cele mai bune au fost obţinute în tremurături, bune în hipertonie, akinezia fiind foarte puţin influenţată. Contraindicaţiile intervenţiei chirurgicale sînt: tulburări de înghiţire, tulburări accentuate de vorbire, alterare psihică, leziuni accentuate de arterioscleroză cerebrală, akinezia accentuată fără tremurătură şi fără rigiditate prea importante.

Mortalitatea operatorie este cuprinsă între 2—3% (7% după intervenţii bilaterale, 0% în 170 criotalamectomii-Cooper).

Deficite neurologice durabile sînt mai frecvente la arterioscleroşi şi după intervenţie bilaterală. Hemipareze persistente apar la 0,5—1%, lateropulsiuni 1%, complicaţii mai rare sînt hemibalismul sau crizele convulsive. După intervenţii bilaterale au apărut tulburări de memorie la 5% dintre bolnavi.

10.3.2. COREEA ACUTĂ

În *coreea acută* e necesar un tratament antiinfecţios alături de tratamentul simptomatic.

Avînd în vedere originea streptococică a bolii se aplică un tratament de 10—14 zile cu penicilină (zilnic 1 200 000 U) urmat de profilaxie penicilinică a complicaţiilor cardiace după regulile prescrise în reumatism, cu urmărirea florei faringiene, a vitezei de sedimentare, ASLO şi fibrinogenului. Corticoterapia, obligatorie în forma reumatică, nu pare a influenţa mişcările involuntare. Pentru acestea se indică repaus la pat în condiţii de linişte cît mai completă. Clorpromazina (doza iniţială 50 mg/zi, repartizată în 4 doze, poate fi crescută cu 12,5 mg pe doză pînă la doza finală 100—200 mg/zi). Rezultate net superioare se obţin cu Majeptil, doza iniţială la un copil fiind 1 mg de 1—2 ori pe zi, crescîndu-se după toleranţă pînă la 5—12 mg/zi. Se poate utiliza şi Haloperidolul. În coreea gravidelor, întreruperea sarcinii pare a fi necesară numai în cazurile care nu cedează la Majeptil.

10.3.3. COREEA CRONICĂ HUNTINGTON

În *coreea cronică* perspectivele tratamentului sînt cu totul reduse.

Evoluţia acestei afecţiuni spre demenţiere şi marasm nu poate fi evitată. Împotriva mişcărilor involuntare s-au utilizat doze mari de Hiposerpil. Rezultate mai bune se obţin cu Majeptil. Intervenţia stereotaxică asupra talamusului a putut influenţa mişcările coreice, dar dată fiind extinderea leziunilor şi tendinţa la deteriorare psihică, perspectivele tratamentului chirurgical nu sînt încurajatoare.

10.3.4. DISTONIA DE TORSIUNE

Deosebit de dificil e *tratamentul distoniei de torsiune* (sindromul distonic).

Se poate încerca, cu rezultate inconstante, Diazepamul, în doze progresive pînă la 40—50 mg pe zi. Antiparkinsonienele, inclusiv L-Dopa sînt inactive. Rezultate bune au fost obţinute în special de Cooper prin intervenţii stereotaxice. Adesea este nevoie de intervenţii repetate, bilaterale, făcîndu-se mai multe leziuni în nucleul ventral al talamusului, partea medială a globului palid, zona *incerta*.

10.3.5. TORTICOLISUL SPASMODIC

Tratamentul torticolisului spasmodic dă rareori rezultate evidente.

Tratamentul este dificil de realizat. Diazepamul în doze crescînde pînă la 60 mg dă unele ameliorări. Recent s-au publicat rezultate cu Amantadin (300 mg/zi) asociat cu Haloperidol (5—10 mg/zi). Nu am putut confirma aceste rezultate. Într-un caz am obţinut efecte cu *Dantrium* (de 4 ori pe zi cîte 25 mg).

Tratamentul chirurgical constă în secţiunea nervului spinal; secţiunea rădăcinilor posterioare C_2—C_4; stereotaxie talamică. Rezultatele acestor intervenţii sînt departe de a fi constante. Asocierea stereotaxiei talamice cu secţiunea rădăcinilor a dat unor autori rezultate în jumătate din cazuri. După un număr de ani, la o parte din bolnavi există tendinţa spontană la atenuarea torticolisului. Rezultate sporadice au fost obţinute cu Carbamazepin sau Clordiazepoxid (Napoton).

10.3.6. TREMORUL ESENŢIAL (TREMORUL FAMILIAL, BOALA MINOR)

Tremorul esenţial se confundă cu cel parkinsonian. Diferenţierea se face prin: a) familialitate şi evoluţie foarte lungă; b) absenţa rigidităţii; c) amplitudinea normală, în tremorul esenţial, a mişcărilor de diadococinezie, contrastînd cu reducerea lor în Parkinson; d) scrisul este mai grav afectat, uneori imposibil, în tremorul esenţial; este relativ conservat, cu micrografie, în Parkinson. Medicaţia antiparkinsoniană nu are efect, dar Propranololul este adesea util în tremorul esenţial.

10.3.7. DEGENERESCENŢA HEPATOLENTICULARĂ (BOALA WILSON)

Boală dismetabolică transmisă recesiv, DHL are la bază modificări complexe, dintre care mai bine elucidate sînt deficitul de sinteză a ceruloplasminei (normal 15—30 mg/100 ml ser), depunerea de mari cantităţi de cupru în ficat, creier, rinichi, creşterea eliminării urinare de cupru (normal sub 300 micrograme în 24 de ore).

Diagnosticul este bănuit în prezenţa unui tablou diskinetic şi distonic, tradus prin tremurături, grimase ale feţei, disartrie, hipertonie, mişcări de tipul spasmului de torsiune. Semnele hepatice sînt mai discrete, dar uneori există forme pur hepatice. Diagnosticul este confirmat prin constatarea inelului cornean Kaiser—Fleischer.

Tratamentul se bazează pe chelatori care mobilizează cuprul din organism. Primul utilizat a fost dimercaptopropanolul (BAL), administrat în 2—4 injecţii zilnice intramuscular pînă la doze zilnice de 2—2,5 mg/kg. Tratamentul este continuat 10—14 zile; se repetă asemenea serii în 6 luni.

Edetamina (calcium-etilendiamintetraacetic disodic) 30—50 mg/kg se administrează zilnic injectată foarte lent i.v. La adult se injectează 1—2 fiole din soluţia 10% diluată în ser glucozat, pentru realizarea unei soluţii de 0,2—0,4%, preferabil în perfuzie. Se repetă 4—5 zile, cu perioade de pauză de 3—4 zile. Este toxică pentru rinichi.

Azi, dimercaptopropanolul şi Edetamina sînt practic înlocuite cu D-penicilamină (Cuprimin, Metalcaptase), mult mai active. Dozele între 0,50—2—3 g/zi, administrate pe gură, vor fi stabilite în funcţie de bilanţul cupric, care va trebui să devină negativ. În practică sîntem nevoiţi adesea să ne limităm la urmărirea eliminării urinare de cupru, care creşte mult sub efectul medicaţiei. După luni şi ani de tratament, cupruria tinde să scadă. În această situaţie, pentru a menţine negativ bilanţul de cupru s-a recomandat reducerea cuprului alimentar, evitînd alimente bogate în cupru (ficat, mezeluri, ciuperci, nuci, ciocolată, mazăre şi fasole uscată) şi utilizînd laptele care conţine puţin cupru. Se va verifica şi conţinutul în cupru al apei potabile.

Tratamentul va fi administrat în permanenţă în decursul anilor, dozele şi ritmul (se pot introduce pauze scurte sau administrare la 2—3 zile) fiind determinate de examenul clinic şi bilanţul cupric. Simptomele neurologice regresează evident, putînd reapare la întreruperea medicamentelor. Se admite că după ani de tratament, medicaţia şi-ar pierde efectul şi ar apare insuficienţe hepatică sau renală, care duc la exitus. Dintre reacţiile adverse ale D-penicilaminei cităm: vărsături, erupţii cutanate, febră, leucopenie, nefroză. S-au semnalat nevrite optice care cedează la piridoxină. În caz de intoleranţă, se înlocuieşte D-penicilamina cu diclorur de trietilentetramină (400 mg de 3 ori pe zi). Unii autori care au menţinut bolnavi în bună stare timp de 10—11 ani, atribuie acest succes reducerii cuprului alimentar. S-a recomandat scăderea resorbţiei intestinale a cuprului prin utilizarea răşinilor schimbătoare de cationi, sau a sulfurii de potasiu (două caşete a 0,02 g pe zi).

10. 4. BOLILE INFECŢIOASE ALE SISTEMULUI NERVOS

10.4.1. SIFILISUL NERVOS

Criteriile anatomoclinice permit sistematizarea sifilisului nervos în următoarele forme:

1. Neurosifilisul asimptomatic; este descoperit la examenul sistematic al lichidului cefalorahidian al bolnavilor care au prezentat în antecedente o infecţie sifilitică tratată sau nu.

2. Neurosifilisul meningovascular care cuprinde mai multe aspecte.

Meningita sifilitică acută apare în stadiul secundar sau terţiar, fiind clinic inaparentă, sau manifestîndu-se prin cefalee, vărsături, rigiditatea cefei, uneori pareze de nervi cranieni, febră. Meningita sifilitică cronică se caracterizează în primul rînd prin prinderea nervilor cranieni, ca expresie a localizării bazale şi mai rar prin crize de epilepsie.

Sifilisul vascular cerebral dă naştere la infarcte cerebrale cu tablouri clinice corespunzînd localizărilor: hemiplegii, sindroame de trunchi cerebral, sindrom de arteră bazilară, sindroame hipotalamice. Rolul sifilisului în etiologia infarctului cerebral este azi redus.

La nivelul măduvei, infecţia luetică determină meningomielite acute sau cronice, mielomalacii consecutive trombozei arterelor spinale. O manifestare excepţional de rară este pahimeningita hipertrofică spinală.

3. Neurosifilisul parenchimatos cuprinde tabesul şi paralizia generală progresivă.

Tratamentul antisifilitic are efect asupra leziunilor infiltrative, dar nu poate influenţa infarctele sau leziunile degenerative constituite; în cazul acestora din urmă, tratamentul urmăreşte sterilizarea organismului, în vederea prevenirii unor noi determinări.

Tratamentul se bazează pe Penicilină. Pentru prevenirea reacţiei Herxheimer se poate începe cu 3—4 injecţii intramusculare de bismut, la 3 zile interval, sau cu doze mici de Penicilină (se începe cu 100 000 U de 2 ori pe zi şi se creşte progresiv pînă la 500 000 U de 2 ori pe zi).

O cură de Penicilină cuprinde 18 000 000 unităţi. Se administrează zilnic 1 000 000—1 200 000 U în 2 injecţii zilnice de 600 000 U Penicilină cristalină, sau o injecţie de Penicilină uleioasă. În general se consideră indicată repetarea a 3 asemenea cure, la intervale de 3—6 luni. Pentru aprecierea rezultatului este indispensabil controlul lichidian la 4, 8 şi 12 luni după terminarea tratamentului, apoi o dată pe an, în următorii 3—4 ani. În general conţinutul în celule şi albumină al lichidului cefalorahidian se normalizează la un an după prima cură de Penicilină. În cazurile de sensibilizare la Penicilină, se va folosi Aureomicină sau Eritromicină 2—3 g/zi, pînă la 40—60 g pentru o cură.

Adăugarea corticoterapiei este utilă în leziunile infiltrative meningitice, în edemul cerebral, în meningomielite.

Malarioterapia pare a nu mai avea indicații, deși unii autori o mai recomandă în cazul persistenței modificărilor lichidiene și în cazul paraliziei generale.

Durerile fulgurante din tabes necesită tratament simptomatic (Piramidon, Aspirină, Algocalmin, Clordelazin *per os* sau injectabil, Codeină). La nevoie se poate injecta 1,5 ml sulfat de magneziu 25% intrarahidian (mai jos de vertebra L_2). Crizele gastrice tabetice răspund bine la sulfatul de magneziu intrarahidian; se mai utilizează Clordelazin 1—4 fiole pe zi intramuscular. Se va corecta dezechilibrul hidroelectrolitic prin injecții de ser fiziologic, ser clorurat 10%, 10—20 ml i.v.

Intervențiile chirurgicale recomandate împotriva durerilor tabetice — radicotomii posterioare, cordotomii anterolaterale, mielotomia comisurală — nu sînt lipsite de riscuri, iar eficacitatea lor este inconstantă.

Tulburările vezicale necesită o supraveghere urologică atentă. Artropatiile tabetice nu sînt influențate de tratamentul antisifilitic; ele beneficiază în oarecare măsură de repaus. În atrofia optică se poate încerca corticoterapia și medicamente vasodilatatoare; de regulă evoluția spre agravare continuă nu poate fi influențată.

10.4.2. ENCEFALITELE VIROTICE

Tratamentul *encefalitelor virotice* se limitează în genere la măsuri generale și simptomatice.

În majoritatea cazurilor nu dispunem de un tratament specific. Face excepție encefalita herpetică, unde tratamentul cu 5-iodo-2-deoxiuridină a dat uneori rezultate bune. Netratată, encefalita herpetică comportă o mortalitate ridicată și sechele grave neurologice și psihice. Diagnosticul sugerat de febră, pleocitoză lichidiană, semne de localizare în lobul temporal, devine cert numai după constatarea incluziilor în biopsia cerebrală. Doza totală de 5-iodo-2-deoxiuridină este de 200—400 mg/kg, repartizată în 5—7 zile (în medie 80 mg/kg/zi) în perfuzie intravenoasă, sub control riguros al hemogramei, funcțiilor hepatice și renale.

Mai eficace ar fi *Cytarabina*, inhibitor al sintezei de ADN. Se administrează intravenos, începînd cu 10 mg/kg/zi timp de 3 zile, apoi cu doze mai mici, totalizînd 2,5—4 g în decurs de o săptămînă.

O mare importanță în tratamentul encefalitelor revine îngrijirilor generale: supravegherea funcției vezicale, asigurarea bilanțului hidroelectrolitic și caloric, asigurarea ventilației pulmonare (aspirația secrețiilor din faringe, la nevoie traheotomie și respirație asistată). În caz de edem cerebral se pot utiliza: a) soluții hipertonice: manitol 1 g/kg în perfuzie lentă. În cazul cînd pereții capilari sînt lezați, injectarea manitolului poate fi nocivă; b) hidrocortizon 2—10 mg/kilocorp/zi timp de 3—4 zile; c) se poate încerca hipotermie; d) în caz de compresie a trunchiului cerebral cu fenomene de angajare (midriază unilaterală) a putut fi necesară decompresia chirurgicală.

În caz de convulsii, se administrează Diazepam injectabil (0,15—0,25 mg/kg), repetat la nevoie peste 15 minute.

Antibioticele sînt justificate numai în combaterea infecţiilor urinare sau pulmonare supraadăugate.

În mielitele şi encefalitele demielinizante, de tipul sclerozei în plăci acute, este indicată corticoterapia după normele arătate la tratamentul sclerozei în plăci.

10.4.3. SCLEROZA ÎN PLĂCI

Scleroza în plăci (leuconevraxita) evoluează în puseuri separate prin remisiuni, tabloul clinic oglindind diseminarea leziunilor şi traducîndu-se prin semne piramidale, cerebeloase, nevrită optică, nistagmus, tulburări sfincteriene.

Etiopatogenia nu se cunoaşte, deşi există argumente pentru un mecanism imunopatologic ca şi pentru intervenţia unui virus lent.

Numeroasele tratamente întrebuinţate se grupează în antialergice, antiinfecţioase, vasodilatatoare şi anticoagulante. Nici unul din acestea nu influenţează în mod evident evoluţia bolii.

Considerată drept cea mai importantă dintre terapiile folosite, corticoterapia pare a accelera regresiunea puseurilor acute fără a influenţa evoluţia bolii în ansamblu. Se administrează delta-cortizon (Prednison) în doză iniţială de 40—60 mg/zi. După 1—2 săptămîni, dozele sînt scăzute progresiv, durata totală a curei fiind de 3—6 săptămîni. Alteori se recomandă 100 mg la 2 zile, în ideea prevenirii depresiunii hipofizare. În realitate, avantajul dozelor mari şi al tratamentelor cronice nu a putut fi demonstrat, iar riscul supresiei hipofizare nu este mare în cazul unor tratamente scurte, cu doze moderate scăzute progresiv.

Rezultate comparabile au fost obţinute cu corticotropine. S-au recomandat injecţii i.m. sau perfuzii intravenoase cu ACTH 40 U de 2 ori pe zi, timp de o săptămînă, 20 U de 2 ori pe zi 4 zile, 20 U o dată pe zi 3 zile. Se pot întrebuinţa şi preparate cu acţiune întîrziată. Din această categorie se folosesc Cortrosyn dépôt, administrat i.m. timp de 10 zile, o injecţie pe zi, apoi o injecţie la 2—3 zile timp de 1—2 luni, în funcţie de evoluţia bolii. Aceste cure favorizează regresiunea unui puseu acut, dar nu par a acţiona asupra simptomelor cronice şi nici nu ar împiedica apariţia de noi puseuri.

Se poate utiliza vitamina B_{12}, în ipoteza că ar favoriza remielinizarea.

Sînt *lipsite de eficienţă:*

— tratamentele imunosupresoare (Azatioprin, Ciclofosfamidă, Metotrexat, ser antilimfocitar, drenajul canalului toracic etc.);

— tratamentele antiinfecţioase: Amantadina, Cytarabina, antibiotice, vaccinuri, levuri liofilizate (Propermil), Clorochin, Izoniazida etc.;

— tratamentele vasodilatatoare sau anticoagulante.

S-a afirmat că un regim cronic, bogat în grăsimi nesaturate (30 ml dintr-o emulsie de ulei de floarea soarelui conţinînd 8,6 g acid linoleic, administrată de 2 ori pe zi), ar avea ca efect o reducere în frecvenţa şi severitatea puseurilor, dar studii de control sînt încă necesare.

Tratamentul unor simptome ale sclerozei în plăci. Pentru spasticitate s-au recomandat decontracturante de tipul Clorzoxazonului (Paraflex), care se administrează în doze de 1—2 comprimate de 250 mg de 3 ori pe zi. Mai activ pare a fi baclofenul (Lioresal), care este analog cu acidul gamaaminobutiric (GABA), mediator specific al sinapselor inhibitoare. Se începe cu 5 mg administrat de 3 ori pe zi şi se adaugă la 3 zile cîte 5 mg fără a depăşi 100 mg/zi. Dantrolenul (Dantrium) în doze iniţiale de 25 mg de 3 ori pe zi, crescînd dozele pînă la 400—600 mg/zi, dă rezultate inconstante şi prezintă o anumită toxicitate pentru ficat. În concluzie, nici unul dintre „decontracturantele" existente nu are o eficienţă constantă în contractura piramidală. În spasme în flexie masive şi dureroase ale membrelor inferioare, unii autori utilizează injecţii intrarahidiene de 1 ml fenol 2—5% în glicerină.

Uneori tulburările urinare sînt pe primul plan. Micţiunile datorite unei hiperreflectivităţi vezicale pot fi influenţate prin Foladon (1—3 comprimate pe zi), propantelină (30—75 mg pe zi). Retenţia de urină, cu sau fără falsă incontinenţă, necesită cateterism vezical. Infecţiile urinare impun un tratament în funcţie de sensibilitatea germenului.

10. 5. BOLILE DEGENERATIVE ALE SISTEMULUI NERVOS

Pentru un număr din ce în ce mai mare de boli degenerative s-a pus în evidenţă un substrat biochimic. În unele din aceste boli s-a putut interveni pe o anumită verigă a lanţurilor metabolice alterate, ca de pildă în degenerescenţa hepatolenticulară, boala Parkinson (vezi tratamentul sindroamelor extrapiramidale). În unele boli s-au obţinut rezultate bune prin excluderea din regimul alimentar a unor substanţe al căror metabolism este tulburat. Astfel, în galactozemie se exclude lactoza, în fenilcetonurie se administrează un hidrolizat de proteine cu conţinut scăzut de fenilalanină, în boala cu „urină cu miros de arţar" se urmăreşte restricţia de valină, leucină, izoleucină etc.

În celelalte boli al căror determinism este necunoscut, tratamentul nu poate fi decît simptomatic. În amiotrofiile neurogene se prescrie — fără rezultat — vitamina E şi vitaminele din grupul B. În unele paralizii — de pildă ale muşchilor flexori dorsali ai piciorului — îşi găsesc indicaţii dispozitive ortopedice adaptate fiecărui caz. În spasticitate se pot încerca decontracturante (Zoxazolamină). Tulburările de deglutiţie fac uneori necesară alimentarea prin sondă gastrică. În cazul tulburărilor respiratorii se practică traheostomia.

Pentru profilaxia bolilor cu transmisie genetică este necesar avizul unui genetician, care va acorda sfatul genetic corespunzător fiecărui tip de transmisie. Depistarea purtătorilor sănătoşi ai genei patogene este posibilă în unele boli musculare. Într-o serie de afecţiuni metabolice diagnosticul este posibil din viaţa fetală prin amniocenteză: boala Down, aciduria argininsuccinică, citrulinemia, galactozemia, boala Gaucher, gangliozidele juvenile familiale, boala Niemann-Pick, leucinoza, boala Refsum, boala Tay-Sachs (idioţie amaurotică infantilă), boala Fabry, cistinoza şi altele.

10.5.1. SIRINGOMIELIA

Siringomielia se caracterizează anatomic printr-o gliomatoză cavitară, cu sediul de predilecţie în măduva cervicală. Clinic apar amiotrofii la membrele superioare, anestezie termoalgezică în dermatoamele corespunzînd cavităţii, tulburări trofice, semne de suferinţă piramidală.

Clasic se admite că radioterapia aplicată precoce ar putea preveni extinderea procesului siringomielic. Se iradiază porţiunea din măduvă, corespunzătoare tulburărilor de sensibilitate, depăşindu-se cu 2—3 metamere, atît cranial cît şi caudal. Se aplică 200 r pe şedinţă, totalizîndu-se 2 000 r. În ultimul timp radioterapia tinde să fie părăsită ca ineficientă.

Indicaţii chirurgicale au fost propuse în formele cu dureri mari, în cele în care agravarea nu poate fi oprită prin radioterapie, în acelea în care manometria şi lipiodolul arată un blocaj spinal. S-a efectuat incizia cavităţii siringomielice şi drenarea ei. Alti autori, pornind de la ideea că siringomielia se datoreşte unui drenaj insuficient al ventriculului al IV-lea, recomandă craniotomia fosei posterioare, asociată sau nu cu laminectomie cervicală. După explorare, s-a efectuat drenaj al cavităţii siringomielice, alteori se intervine asupra cauzelor blocajului (malformaţia Arnold-Chiari sau alte cauze). În cîteva cazuri a dat rezultate bune derivaţia ventriculo-atrială.

10.6. BOLILE NERVILOR PERIFERICI

10.6.1. POLINEVRITELE

Polinevritele, sau mai corect polineuropatiile, sînt caracterizate prin interesarea concomitentă a mai multor nervi. De obicei afectarea este bilaterală şi simetrică, cu predominanţă asupra membrelor inferioare; de multe ori sînt prinse cele patru membre; uneori sînt afectaţi şi nervii cranieni. În majoritatea cazurilor, simptomele sînt mai intense în teritoriul distal, dar există şi polinevrite proximale. Simptomele principale sînt: a) motorii — paralizii flasce, cu abolirea reflexelor în teritoriul afectat şi tendinţă la amiotrofii; b) senzitive — dureri şi parestezii, tulburări ale sensibilităţii cu predominanţă distală.

Baze etiopatogenice. Cauzele care pot determina apariţia unei polinevrite sînt foarte numeroase. Foarte numeroase sînt şi cazurile în care cauza rămîne necunoscută. În stabilirea diagnosticului etiologic se vor căuta:

a) *Cauze toxice* care pot fi de ordin medicamentos: Izoniazidă, Etionamidă, Etambutol, aur, sulfamide, Cloramfenicol, nitrofuran, arsenic, Vincristină, Vinblastină, nitrogen-muştar, Fenitoin, Indometacin, Penicilină, derivaţi hidroxichinoleinici. Alteori este vorba de intoxicaţii profesionale cu sulfură de carbon, plumb, mercurbenzol, ortocresilfosfat (spirt de mobile), DDT. Intoxicaţii accidentale cu taliu sau paration, arsenic pot fi de asemenea în cauză. Între cauzele toxice un rol de seamă revine alcoolului.

b) *Cauze infecţioase*: difteria, tifoida, tifosul exantematic, botulismul, dizenteria, mononucleoza infecţioasă, bruceloza, gripa, zona zoster, encefalita epidemică şi, practic, orice boală infecţioasă, au fost pe drept sau pe nedrept incriminate în producerea neuropatiilor.

În poliradiculonevrita Guillain-Barré, caracterizată prin hiperalbuminorahie, s-a susţinut ipoteza unui virus; alţi autori o consideră o boală alergică. Ea poate apărea uneori în cursul unor vaccinări.

c) *Cauze metabolice*: diabet, porfirie, hipoglicemie, disproteinemii şi paraproteinemii, malabsorbţii digestive, uremie, graviditate, carenţe de vitamine B_1, B_6, B_{12}. Aici se pot înscrie şi neuropatiile paraneoplazice (în cancerul pulmonar, gastric, genital, hemopatii maligne).

d) *Cauze de ordin imunopatologic*: neuropatii postseroterapice și postvaccinale, polineuropatii în cursul colagenozelor.

Tratament. În tratamentul polineuropatiilor distingem indicații generale și indicații speciale, în funcție de etiologie.

Indicații generale. În faza de început a unei polinevrite este imposibil să se prevadă dacă deficitul motor va rămîne localizat la un teritoriu restrîns, sau dacă se va generaliza, dacă va interesa sau nu musculatura respiratorie. De aceea se impune internarea bolnavului și supravegherea lui strictă în vederea transferului imediat într-o unitate care poate efectua respirație asistată, la nevoie traheostomie. Repausul la pat va fi cu atît mai strict cu cît este vorba de o polinevrită generalizată, sau de o polinevrită în faza de evoluție. Alimentația va fi bogată în proteine și va asigura un aport caloric corespunzător. În cazul tulburărilor de deglutiție, alimentarea se realizează prin sondă nazogastrică. Alimentarea va fi suplimentată prin tiamină 25 mg, niacină 100 mg, riboflavină 10 mg acid panototenic 10 mg, piridoxină 5 mg. Aportul vitaminic poate fi realizat de pildă prin administrare pe cale bucală a fiolelor de complex B forte.

În polinevritele cu paralizii masive este importantă evitarea pozițiilor vicioase. Pentru prevenirea echinismului se va aplica o scîndură pe suprafața plantei. Împotriva rotației externe a membrelor inferioare se poate utiliza un șervet înfășurat care va fi așezat dedesubtul trohanterului. Se vor lua măsuri pentru evitarea retracției în flexie a genunchiului. La membrele superioare se recomandă poziția în abducție a brațului, cu flexie a cotului alternînd cu adducție a brațului și extensie a cotului. Antebrațul va fi așezat în supinație. Împotriva atitudinii vicioase a mîinii și degetelor se pot utiliza aparate de contenție.

Edemul duce la depozitare de colagen, cu agravarea fenomenelor de retracție și a redorilor articulare. Edemul este combătut prin ridicarea extremităților la circa 35°—45°, comprimarea lor prin dispozitive pneumatice aplicate de 2 ori pe zi, benzi elastice, masaj centripet.

Pentru combaterea durerilor se utilizează Aspirină, Piramidon asociate cu Codeină, Algocalmin; aplicațiile calde pot fi utile. Paresteziile, uneori chinuitoare, pot fi ameliorate prin aplicații reci sau calde (băi de lumină), doze mici de Diazepam sau neuroleptice (Haloperidol, Plegomazin) sau acid tioctic (Tioctacid 100—200 mg pe zi).

În faza de convalescență un rol important revine mobilizării segmentelor paralizate. Se vor efectua de 2—3 ori pe zi ședințe de 10—20 minute de mobilizare pasivă, urmărindu-se conservarea întregii amplitudini a mișcărilor. Pe măsura revenirii mișcărilor active, acestea vor participa din ce în ce mai mult la mobilizarea segmentelor. Se va trece succesiv la poziția așezată, ridicarea din pat, ortostațiune, mers, utilizîndu-se la nevoie cîrji sau bare paralele. Kineziterapia poate fi asociată cu hidroterapia (imersie în apă la 38°) avînd efect decontractant și antidureros.

Valoarea electroterapiei este discutată. Partizanii acestei metode susțin că ea împiedică atrofia mușchiului denervat și accelerează recuperarea. În cazul cînd există reacție de degenerescență, se vor întrebuința numai curenții galvanici (de pildă sub formă de curenți progresivi).

Reeducarea motorie merită o atenție deosebită. Pentru ca pacientul să dobîndească „controlul conștient“ al fiecărui agonist se recomandă utilizarea concomitentă a informaţiei proprioceptive şi vizuale. Cînd, de pildă, pacientul contractă muşchiul cvadriceps, reeducatorul masează pielea de deasupra tendonului în direcţia mişcării. Pe măsură ce forţa musculară revine, pacientul va executa mişcări împotriva unei rezistenţe opuse de reeducator. Mişcările împotriva rezistenţei vor fi executate numai pe un număr ales de agonişti astfel încît să nu provoace oboseală. Se vor executa 5—10 contracţii pe zi, cerîndu-se muşchiului să dezvolte 50—70% din forţa lui contractilă. Coordonarea mişcărilor va fi obţinută prin diferite exerciţii: apucarea obiectelor între police şi celelalte degete, desenat, scris şi alte activităţi manuale. Pentru a accelera reluarea mersului, se pot utiliza aparate ortopedice adecvate.

Tratamentul polinevritelor în funcţie de etiologie (poliradiculonevrita Guillain-Barré). Deşi paraliziile pot retroceda şi spontan, se susţine de mulţi autori utilitatea corticoterapiei. Se administrează Prednison timp de 8 zile, 40 mg/zi, apoi timp de 15—20 zile, 20—30 mg. Uneori tendinţele la recidive impun prelungirea sau reluarea corticoterapiei. Deşi recidive se pot produce sub corticoterapie şi remisiuni în afara corticoterapiei — în special în forme prelungite şi recidivante — ea este folositoare. Indicaţia principală a corticoterapiei este reprezentată de unele forme cronice recidivante care par corticodependente. Doza iniţială va fi de 40 mg/zi prednison. Doza de întreţinere, de preferinţă administrată o dată la 2 zile, va fi stabilită în funcţie de necesităţile individuale ale fiecărui pacient. Alteori se întrebuinţează ACTH 50 U pe zi, în perfuzii lente, sau în injecţii intramusculare zilnice.

În forme grave, ascendente, cu pericol de paralizie respiratorie, precum şi în forme cronice recidivante, s-au obţinut rezultate cu serii repetate de plasmafereză. În polinevrite sau mielite ascendente au fost recomandate şi doze foarte mari de cortison (Urbason).

Polinevrita alcoolică impune reechilibrarea nutritivă (regim bogat în proteine), vitamină B_1, 100 mg i.m., vitamina PP şi celelalte vitamine din grupul B. Prognosticul este bun şi în formele grave.

Neuropatia diabetică necesită un control strict al metabolismului glucidic; unii autori consideră necesar ca nivelul glicemiei la 2 ore după prînz să nu depăşească 150 mg. Se obişnuieşte administrarea vitaminelor din grupa B (B_1, B_6, B_{12}).

Sindromul Tolosa Hunt constă într-o oftalmoplegie externă dureroasă, unilaterală, recidivantă, uneori asociată cu tulburări de acuitate vizuală. Viteza de sedimentare eritrocitară este adesea mărită. Se admite o periarterită carotidiană. Prednisonul (1 mg/kg timp de 1—2 săptămîni, urmat de doze scăzînde timp de 4 săptămîni) dă rezultate foarte bune. Recidivele impun reluarea tratamentului.

Polinevrita saturnină răspunde la chelatorul *Edetamin* în perfuzie intravenoasă 50 mg/kg zilnic (se dizolvă 1 g substanţă în 250 ml ser glucozat 5%, administrat în perfuzie lentă). Tratamentul se administrează în serii de 4—5 zile, separate prin pauze de o săptămînă. Administrarea intermitentă este necesară deoarece plumbul mobilizat prin agentul chelator este nociv pentru rinichi şi alte organe.

În polinevritele după *arsenic*, *mercur*, *taliu*, *aur* se recomandă dimercaptopropanol (BAL) 2,5 mg/kg i.m. pe injecţie. În prima şi a doua zi se administrează cîte 4 injecţii pe zi, apoi în următoarele 8 zile cîte 2 injecţii pe zi.

Polinevrita botulinică beneficiază de injectarea de urgență de ser antibotulinic polivalent 100 000 U. Se adaugă antibiotice cu spectru larg, pentru prevenirea pneumoniei de aspirație. În cazurile cînd este necesar, se recurge la aspirația secrețiilor faringiene, traheostomie cu respirație asistată, alimentarea prin sondă gastrică.

Polinevrita porfirinică impune în primul rînd excluderea unor medicamente care precipită crizele de porfirie: barbiturice, antimalarice de sinteză, Clordiazepoxid, Meprobamat, Metildopa, anticoncepționale orale, succinimide, sulfamide, Tolbutamid. În caz de convulsii se va utiliza Diazepam. Propranololul este util în caz de tahicardie și hipertensiune. Respirația artificială este necesară în paraliziile respiratorii.

10.6.2. PARALIZIA FACIALĂ PERIFERICĂ

Paralizia facială „idiopatică“, numită uneori „a frigore“ este atribuită de unii edemului porțiunii intratemporale a nervului, de alții unei ischemii prin spasm al vaselor nervului, de alții unei infecții virale. Este necesar să se facă diagnosticul diferențial cu paralizia facială simptomatică de origine otitică, traumatică, zosteriană, tumorală. Paralizia facială idiopatică are tendința de vindecare spontană în decurs de 6 săptămîni pînă la 4—6 luni, în 70% din cazuri. În restul cazurilor rămîne un grad mai mult sau mai puțin important de pareză însoțit de contractură.

Despre nici unul din numeroasele tratamente întrebuințate nu se poate afirma cu certitudine că influențează evoluția naturală a bolii.

În paraliziile complete în care există primejdia unei keratite, se poate recurge la un bandaj ocluziv; foarte rar sutura pleoapelor devine necesară. Uneori se recomandă instilarea în ochi de mai multe ori pe zi a 2—3 picături dintr-o soluție protectoare (soluție uleioasă de vitamina A, soluție de metilceluloză 0,5%).

Se obișnuiește în paralizia facială idiopatică administrarea de Prednison 40—50 mg timp de 5 zile, urmate de doze descrescînde alte 4 zile. Se pare că pacienții tratați evoluează mai bine decît cei netratați.

Ipoteza unei ischemii a nervului a fost punctul unor terapii cu acid nicotinic, Hidergin, blocajul ganglionului stelat (procedeu primejdios), anticoagulante. Alți autori urmăresc combaterea edemului trunchiului nervos prin soluții hipertonice, diuretice tiazidice, Prednison în doze mari (75 mg). Nici una din aceste terapii nu pare justificată.

În faza inițială se obișnuiește uneori aplicarea de căldură sau unde ultrascurte pe regiunea mastoidiană; după 7 zile se pot face 10—15 ședințe de ionizări cu iodură de potasiu (electrodul negativ aplicat pe ureche în care se introduce o meșă de vată îmbibată de IK 1% și electrodul pozitiv aplicat pe hiatusul atloidooccipital). E puțin probabil ca aceste proceduri să aibă vreo valoare. În schimb, masajul ușor al feței și „gimnastica“ mușchilor faciali în fața oglinzii ar putea fi încercate.

Tratament chirurgical. Decompresiunea nervului în canalul osos a fost recomandată pentru acele paralizii care nu au tendințe la retrocedare spontană. Unii recomandă intervenția după 3 săptămîni, alții după 3 luni sau mai tîrziu, de la începutul bolii. Rezultatele obținute nu permit să se tragă concluzii asupra utilității intervenției. În suferințe grave ale nervului facial, ca cele după intervenţii asupra tumorilor unghiului pontocerebelos, s-a utilizat cu bune rezultate anastomoza nervului facial cu hipoglosul sau spinalul. În paraliziile faciale secundare unor intervenţii asupra tumorilor parotide s-au obţinut succese prin grefe nervoase.

În sechele grave cu degenerarea musculaturii faciale, chirurgia plastică poate rămîne ca ultimă resursă.

Hemispasmul facial. Distingem un hemispasm facial „primitiv“ şi unul secundar paraliziei faciale idiopatice. Spasmul facial „primitiv“ ar fi datorit unor anomalii vasculare (anevrism, malformaţie arteriovenoasă, lungime anormală şi bucle arteriale) la nivelul unghiului pontocerebelos.

Diversele „decontracturante“ (Diazepam, Paraflex, Mydocalm) sînt de regulă ineficace. Uneori Tegretolul este util. Am observat un caz de spasm limitat la orbicularul pleoapelor cedînd la clorură de calciu intravenos. În formele severe este indicată alcoolizarea nervului care dă rezultate bune. Dat fiind că hemispasmul facial primitiv e provocat de o compresie vasculară s-a efectuat cu foarte bune rezultate abordul nervului în fosa cerebrală posterioară cu scopul de a intercala un fragment de teflon între nerv şi vasul care exercită compresia.

Paraspasmul facial — spasm facial bilateral probabil de origine encefalitică — este suprimat prin alcoolizare. Recăderile se produc după cîteva luni cînd rezultatul unei noi alcoolizări nu mai este sigur în primul rînd din cauza extinderii spasmului la muşchii din afara teritoriului facial.

10.6.3. NEVRALGIA TRIGEMINALĂ ESENŢIALĂ

Nevralgia trigeminală se traduce prin crize scurte (în general nu depăşesc un minut) de dureri intolerabile, declanşate de obicei prin stimularea unei zone *trigger* (în timpul mestecatului, la atingerea feţei etc.). În intervalul dintre crize, pacientul nu se plînge de vreo suferinţă; examenul neurologic este negativ. Nevralgiile secundare datorite unor compresii (tumoare, anevrism) sau inflamaţii ale nervului se traduc prin dureri continue; examenul arată hipoestezie în teritoriul trigemenului, scăderea reflexului cornean. Nevralgia trigeminală nu va fi confundată cu migrena atipică, sindromul Sluder (vezi capitolul „Tratamentul cefaleilor“).

Tegretolul (carbamazepin) are o eficacitate remarcabilă. Se administrează sub forma de 2—4 tablete de 200 mg, sub controlul periodic al hemogramei. Rezultate mai puţin evidente se obţin cu difenilhidantoin (Fenitoin) (300—600 mg/zi sub controlul hemogramei). Analgezicele obişnuite, Vitamina B_{12} (timp de 10 zile cîte o injecţie de 1 000 micrograme) dau rezultate discutabile.

În cazurile rezistente la tratamentul medicamentos se recurge la alcoolizarea ramurilor în teritoriul zonei *trigger*. Alcoolizarea ganglionului Gasser prezintă dificultăţi tehnice şi expune la unele complicaţii legate de difuzarea alcoolului; practicată de un operator experimentat a dat rezultate bune, deşi se produce keratită într-o proporţie de circa 10% din cazuri.

Secţiunea rădăcinii senzitive a trigemenului pe cale temporală are o mortalitate sub 1%; parestezii neplăcute persistă în 10%, iar keratita apare în mai puţin de 5% din cazuri. Durerile dispar definitiv la aproximativ 90% dintre operaţi.

Secţiunea tractului spinal al trigemenului, la nivelul bulbului, are avantajul de a conserva sensibilitatea tactilă şi de a evita keratita. Intervenţia este mai puţin eficace în nevralgiile din teritoriul mandibular. Tractomia expune la lezarea unor căi bulbare şi are o mortalitate în jurul a 5%.

10.6.4. NEVRALGIA POSTZOSTERIANĂ

Nevralgia postzosteriană se întîlneşte la bătrîni şi se caracterizează prin rezistenţă la toate tratamentele.

Pe lîngă Aspirină, Paracetamol, Codeină, care în general rămîn fără efect, se pot încerca tranchilizante şi antidepresive (Amitriptilină). Recent s-au comunicat rezultate obţinute cu Periciazină. Această fenotiazină se dă în doze iniţiale de cîte 2,5 mg de 3 ori pe zi şi se creşte în funcţie de efectul soporific pînă la 60—90 mg/zi, fără a depăşi 30 mg la bătrîni. În nevralgiile recente se poate folosi o cură de 3 săptămîni de corticoizi. După unii autori, corticoizii ar fi contraindicaţi în perioada erupţiei zosteriene. În această perioadă se poate administra amantadină care ar atenua nevralgiile postzosteriene.

10.6.5. NEVRALGIA SCIATICĂ

Nevralgia sciatică se traduce prin dureri în teritoriul nervului sciatic, precedată sau asociată cu dureri lombare, semnul Lasègue pozitiv. În cazul cînd rădăcina S_1 este afectată, se constată abolirea reflexului achilian. În cazul cînd suferinţa radiculară este mai accentuată, apar tulburări ale sensibilităţii obiective în teritoriul rădăcinilor L_5 sau S_1, uneori paralizii ale muşchilor antero-externi (rădăcina L_5), sau posteriori (rădăcina S_1) ai gambei.

De cele mai multe ori, nevralgia sciatică se datoreşte unei discopatii lombare. Alteori durerile din teritoriul sciatic sînt simptomatice de metastaze vertebrale, tumori intrarahidiene, spondilite (morbul Pott), tumori sau inflamaţii pelviene. Sciaticele bilaterale sînt suspecte de a fi simptomatice (diabet, saturnism), ca şi acele nevralgii care depăşesc teritoriul sciaticului. Radiografia coloanei lombosacrate, examenul lichidului cefalorahidian, la nevoie mielografia vor putea ajuta la punerea diagnosticului etiologic.

Tratamentul conservator. În puseul acut de sciatică se recomandă un repaus cît mai complet pe un pat tare (se va aşeza o scîndură sub saltea). Bolnavul va sta în decubit dorsal, eventual cu genunchii menţinuţi în flexiune printr-un sul aşezat sub regiunea poplitee. Se poate recomanda decubitul dorsal cu flexia coapsei pe bazin la 90° şi gambele flectate la 90° şi aşezate pe un suport (bloc de lemn de 50 cm înălţime). Uneori durerea este uşurată prin decubit lateral cu genunchii flectaţi. În principiu, repausul va fi menţinut atîta timp cît persistă durerile, în practică 2—4 săptămîni.

Se adaugă analgezice: Aspirină 0,50 g de 3—4 ori pe zi, asociată sau nu cu 0,02—0,03 g Codeină la fiecare caşet; Algocalmin pe gură (1—3 comprimate pe zi) sau intramuscular (1—2 fiole pe zi). Se poate utiliza Fenilbutazona 0,400—0,600 g/zi, timp de 3—4 zile, urmată de alte 5—6 zile de doze de 0,200—0,400 g (contraindicată în ulcer gastric, leucopenii, insuficienţă hepatică sau renală). Alţi autori recomandă corticoterapia.

Se obişnuieşte prescrierea unei medicaţii decontractante deşi efectul ei este inconstant: Diazepam (5—20 mg/zi), Clorzoxazonă (750—1 500 mg/zi).

Diferitele tipuri de infiltraţii sînt recomandate în cazurile care nu cedează la tratamentele mai simple.

Se utilizează:

— infiltraţii paravertebrale (în masele musculare lombare) cu xilină sau novocaină 1%, 20—50 ml;

— infiltraţii epidurale;

— infiltraţii peridurale pe cale interspinoasă (L_4—L_5 sau L_5—S_1), prin tehnica unei puncţii lombare fără perforarea durei.

Eficacitatea infiltraţiilor este foarte discutabilă; deşi rare, accidente grave s-au produs datorite probabil injectării în spaţiul subarahnoidian sau chiar în măduvă a substanţei anestezice. Personal, nu le practicăm niciodată.

Rahianestezia — injectarea de 0,08 g novocaină în soluţie de 8% este apreciată de unele clinici, dar în sciatalgii severe efectul ei este de multe ori trecător. Unii autori afirmă că au obţinut rezultate foarte bune prin hidrocortizon intrarahidian.

Roentgenterapia în doze antiinflamatorii, aplicaţii de căldură, undele ultrascurte, ionizările nu par a influenţa evoluţia bolii, dar sînt totuşi folosite.

În cazurile în care, după trecerea perioadei acute, durerile reapar în timpul staţiunii în picioare, se recomandă un lombostat. În această perioadă se vor face exerciţii fizice progresive pentru întărirea musculaturii paravertebrale.

Tratamentul chirurgical — ablaţia discului herniat — este indicat în următoarele situaţii:

— rezistenţa la tratament: în general se admite că o sciatică care persistă mai multe luni (peste 6 luni) trebuie operată;

— intensitatea intolerabilă a durerilor şi neinfluenţarea lor prin cîteva săptămîni de repaus;

— apariţia unui deficit motor necesită, după cei mai mulţi autori, o intervenţie de urgenţă, deşi se cunosc cazuri rare în care paralizia a retrocedat spontan; pe de altă parte, operaţia nu aduce întotdeauna retrocedarea deficitului motor;

— apariţia unor fenomene de suferinţă pluriradiculară, traduse prin deficit motor şi/sau sfincterian, de tipul sindromului de coadă de cal, constituie o indicaţie operatorie absolută;

— forme recidivante: acele lombalgii care afectează durabil capacitatea profesională a pacientului pun de asemenea probleme de tratament chirurgical.

La bolnavii internaţi în clinicile de medicină internă, reumatologie, ortopedie, indicaţiile operatorii sînt apreciate la 5—10% din cazuri.

Rezultatele intervenţiei sînt bune sau foarte bune în aproximativ 80% din cazuri. Insuccesele se datoresc herniilor multiple, arahnoiditei, leziunilor radiculare ireversibile.

10.7. BOLILE MUSCULARE

Baze clinice. Se va bănui existenţa unei boli musculare în cazurile de pareze sau paralizii, de obicei bilaterale şi simetrice, cu localizarea predominant proximală, cu hipotonie şi tendinţa la diminuarea sau abolirea reflexelor în teritoriul afectat. Tabloul clinic se aseamănă cu sindromul neuronului motor periferic, diagnosticul diferenţial bazîndu-se în mod obligatoriu pe electromiogramă, determinări enzimatice, biopsie musculară. Principalele boli musculare sînt:

1. Distrofiile musculare progresive, caracterizate prin determinism genetic, debut în marea majoritate a cazurilor în copilărie sau adolescenţă, evoluţie spre infirmitate motorie totală şi moarte prin tulburări respiratorii. Durata de la debut pînă la infirmitatea motorie gravă este de aproximativ 10 ani în formele maligne (Duchenne), 10—20 de ani în forma centurilor, cîteva decenii în forma mai benignă facio-scapulo-humerală.
2. Miotoniile, boli familiale caracterizate clinic prin dificultatea decontracturării şi electromiografic prin prezenţa „salvei miotonice".
3. Polimiozitele, definite prin prezenţa leziunilor inflamatorii la biopsie.
4. Miopatii endocrine (hipo- şi hipertiroidiene, hipercorticosuprarenale).
5. Paraliziile periodice familiale.
6. Miastenia.

10.7.1. DISTROFIILE MUSCULARE PROGRESIVE

Nici unul din numeroasele tratamente încercate nu a reuşit să influenţeze evoluţia spre agravare a distrofiilor musculare. Ne rezumăm la citarea cîtorva dintre medicaţiile mai obişnuite:

1. Vitamina E, 0,20—0,30 g pe zi.
2. Glicocolul pulbere, 5—20 g pe zi.
3. Vitamina B_{15} (dimetilaminoacetat al acidului glicuronic) 50 mg pe zi i.m., sau oral 6—12 săptămîni.
4. Hormoni anabolizanţi (Decadurabolin, Clortestosteron).
5. Nucleotide sau nucleozide: adenozintrifosfat (Fosfobion) uridintrifosfat (Uteplex) sau un amestec de nucleotizi-nucleozizi (Levadozid, i.v.).

10.7.2. MIOTONIILE

În miotonia atrofică (Steinert), fenomenul miotonic se asociază cu amiotrofii, calviţie, atrofie testiculară, cataractă. Miotonia Thomsen, mai rară ca prima, este mult mai benignă, neducînd la atrofii musculare, neavînd caracter evolutiv şi prezentînd ca unic simptom dificultatea decontractării.

Tratamentul se adresează numai fenomenului miotonic. Procainamida (Pronestil) este medicamentul cel mai eficace. Se începe cu 3 tablete de 0,25 g pe zi şi la nevoie se măreşte doza cu 0,25—0,50 g pe zi, pînă la 2—3 g/zi. Dintre reacţiile adverse se citează: greaţă, vărsături, hipotensiune, oboseală. După întrebuinţare prelungită s-a semnalat leucopenie mergînd pînă la agranulocitoză. Un tratament clasic, mai puţin activ decît procainamida este chinina în doze de 0,30—0,50 g de 2—3 ori pe zi, administrate în perioade de 8—10 zile, cu pauze egale. Reacţiile adverse sînt reprezentate de vîjîituri în urechi, ameţeli, tulburări vizuale şi auditive, erupţii cutanate. În general, chinina nu poate fi prescrisă în cure lungi. Este contraindicată în sarcină şi în nevrita optică.

Difenilhidantoina (Fenitoin), în doze de 0,20—0,40 g este considerată ca un medicament util. ACTH-ul şi cortizonul scad fenomenul miotonic, dar influenţa lor asupra troficităţii musculare poate fi defavorabilă.

Tulburările endocrine din distrofia miotonică pot face necesară terapia substitutivă în funcţie de deficitul orhitic, ovarian sau tiroidian constatat. Cataracta din boala Steinert se tratează operator.

10.7.3. POLIMIOZITELE

Polimiozitele pot fi primitive, în cadrul colagenozelor sau paraneoplazice. Ca tratament se administrează cronic Prednison în doze iniţiale de 1 mg/kg/zi. Ulterior dozele sînt reduse în funcţie de regresiunea simptomelor, nivelul enzimelor serice şi al vitezei de sedimentare, ajungîndu-se la o doză de 10—20 mg/zi, care va fi menţinută timp de 2 ani, la nevoie o durată indefinită. Dozele mari sînt reluate atunci cînd creşterea enzimelor anunţă reactivarea procesului inflamator. Recent, s-au semnalat rezultate bune chiar în forme rezistente la corticoterapie, prin utilizarea imunosupresoarelor. Azatioprina sau Mercaptopurina se administrează *per os* în doze de 100—200 mg/zi. Metotrexatul poate fi administrat 2,5—10 mg/zi, preferabil intravenos, absorbţia intestinală fiind redusă. Imunosupresoarele vor fi administrate timp îndelungat (mai multe luni) sub control hematologic strict. Ele expun la leucopenie, trombocitopenie, ulcere digestive, hemoragii.

10.7.4. PARALIZIA PERIODICĂ FAMILIALĂ

Se traduce prin crize repetate la intervale de zile sau săptămîni, constînd în paralizii flasce ale musculaturii membrelor, cu respectarea obişnuită a muşchilor respiratori şi a celor inervaţi de nervii cranieni. Paralizia retrocedează după cîteva ore; în cazuri excepţionale s-a produs moartea prin paralizie respiratorie. Tratamentul depinde de tipul tulburării biochimice constatate.

Paraliziile periodice sînt de cele mai multe ori familiale. Există şi forme sporadice datorite unei diskaliemii de origine hipertiroidiană, digestivă sau renală.

În forma hipokaliemică (cea mai frecventă) se previn atacurile prin evitarea ingestiei de glucide în cantităţi excesive şi prin administrarea de 1 g clorură de potasiu de 2—3 ori pe zi. În cazul unei crize se administrează 8—10 g clorură de potasiu *per os*. În crize grave, cu tulburări de respiraţie şi deglutiţie, se va administra potasiul intravenos, cu precauţiile dictate de toxicitatea potasiului pentru inimă. Se recomandă 1 g clorură de potasiu diluat în 250—500 ml ser fiziologic, administrat în perfuzie lentă. În caz de fenomene kiperkaliemice, traduse prin bradicardie, astenie musculară, tendinţă la colaps se injectează 1—2 g calciu gluconic intravenos.

În forma hiperkaliemică (adinamia episodică ereditară Gamstorp) care are o evoluţie mai benignă, atacul acut se tratează prin injecţii de calciu. Se administrează 10—20 ml din soluţia de calciu gluconic 10% i.v. în decurs de 5 minute. Alţi autori recomandă clorotiazid i.v. sau perfuzie i.v. cu 1 000 ml glucoză 10%, la care s-a adăugat 30 U insulină. Prevenirea atacurilor se face prin acetazolamidă (Ederen) 250 mg de 2 ori pe zi, sau Clorotiazid (25 mg de 2 ori pe zi) care previn kiperkaliemia.

În forma normokaliemică s-a recomandat clorura de sodiu 10 g *per os*, urmată la nevoie de 1 000 ml clorură de sodiu 2,7% i.v.

Atacul de paralizie periodică hipertiroidiană se însoţeşte de hipokaliemie şi se tratează cu clorură de potasiu. Tratamentul hipertiroidismului aduce dispariţia crizelor.

10.7.5. MIASTENIA

Diagnosticul *miasteniei* se bazează pe răspunsul la anticolinesterazice. *Anticolinesterazicele.* Deşi efectul lor este numai simptomatic, ele reprezintă tratamentul de bază al miasteniei.

Neostigmina (Miostin, prostigmină) este medicamentul cel mai întrebuinţat. Miostinul se prezintă sub formă de tablete de 15 mg, sau fiole de 0,5 mg. Inactivarea parţială a medicamentului în tractul digestiv impune doze cu mult mai mari în cazul administrării perorale. Se consideră că 0,5 mg i.v. = 1—1,5 mg i.m. = 15 mg pe gură. Sub forma de injecţii, doza unică pentru testul diagnostic este de 0,02 mg/kg; *per os* 2 mg/kg pe 24 de ore.

În cazurile de intensitate medie, doza zilnică variază între 3—8 tablete. Rar se depăşeşte doza de 10 tablete pe zi. În cazuri foarte grave, s-a ajuns la multe zeci de fiole pe zi. Efectul Miostinului asupra fenomenelor miastenice durează 2—4 ore.

În practică se va utiliza calea orală; injecţiile sînt indispensabile în următoarele situaţii: a) ca probă terapeutică pentru diagnosticul miasteniei (se injectează la adult 1 mg subcutan); b) atunci cînd tulburările de deglutiţie împiedică administrarea orală; c) în tulburările respiratorii grave, cînd urgenţa impune obţinerea unui efect rapid. Medicamentul se administrează cu 1/2—1/4 de oră înaintea meselor pentru a uşura masticaţia şi deglutiţia. Doza următoare va fi luată în timp util, adică cu circa 1 oră înaintea reinstalării tulburărilor de deglutiţie şi respiraţie. Se admite că administrarea medicamentului, la scurt timp înainte sau după un prînz abundent, îi scade eficienţa. Necesităţile de anticolinesterazice cresc în cursul menstruaţiei, a stărilor infecţioase, în eforturi; în timpul repausului nocturn, consumul de anticolinesterazice este redus.

Prin încercări succesive, medicul în colaborare cu bolnavul, stabilesc dozele şi ritmul optim de administrare. Supradozajul duce la înlocuirea blocului miastenic cu un bloc colinergic. Dacă la o oră după administrarea unei tablete pacientul se simte bine, dozajul este corect; dacă se simte mai rău decît înainte de a lua medicamentul este probabil vorba de un supradozaj; dacă ameliorarea este insuficientă, se poate mări doza cu prudenţă, urmărindu-se efectul. Unii autori recomandă stabilirea dozei optime prin proba cu Tensilon (clorură de edrofoniu), medicament cu acţiune imediată care durează însă numai cîteva minute. La o oră după ultima doză de neostigmină, se injectează i.v. 2 mg Tensilon; în cazul că nu se obţine răspuns, se injectează după 1 minut încă 3 mg, la nevoie după încă 1 minut încă 5 mg. În caz de subdozare anterioară, Tensilonul ameliorează simptomele miastenice, în caz de supradozare le agravează. Această agravare nu reprezintă o primejdie, deoarece acţiunea Tensilonului durează numai 1 minut. Interpretarea testului poate fi dificilă atunci cînd, de exemplu, Tensilonul agravează tulburările de deglutiție și în același timp ameliorează ptoza, arătînd că pentru unii mușchi există supradozaj, iar pentru alții subdozaj al medicației.

Reacții adverse. Neostigmina ca și anticolinesterazicele produc: a) efecte muscarinice (greutate epigastrică, colici abdominale, diaree, rar vărsături, salivație, transpirație, creșterea secreției bronșice, excepțional edem pulmonar); b) efecte nicotinice (fasciculații musculare, spasme, slăbiciune musculară).

În cazul dozelor obișnuite de neostigmină, efectele secundare sînt discrete; la nevoie pot fi combătute cu 0,4—1 mg atropină oral, subcutan, sau intravenos. Dozele mari de atropină determină îngroșarea secrețiilor bronșice, predispunînd la atelectazie pulmonară.

Neostigmina (Miostin) este în general apreciată ca cel mai bun medicament antimiastenic și cu cea mai rapidă acțiune.

Bromura de piridostigmină (Mestinon) se prezintă în tablete de 60 mg avînd efect echivalent cu 15 mg Miostin *per os.* Efectul nu se instalează cu rapiditatea Miostinului, dar durează mai mult (3—8 ore). Poate fi asociat cu Miostinul dîndu-se piridostigmina seara. Dacă se utilizează piridostigmina singură, se administrează la 3—6 ore în cazurile obișnuite. Efectele secundare colinergice sînt mai discrete decît ale Miostinului, iar distanța dintre doza terapeutică și cea toxică este mai mare. S-a preparat o formă cu efect de 2—2 1/2 ori mai prelungit decît al tabletei de 60 mg; „timespan pyridostigmine“ (180 mg), utilizată numai pentru noapte.

În miastenia nou-născutului Miostin bucal, 1—4 mg, poate salva viața acestor copii născuți de mame miastenice.

Clorura de ambenoniu (Mytelase, Mysuran), tablete de 10 și 25 mg, are o durată de acțiune de aproximativ 2 ori mai lungă decît a neostigminei. Cantitatea de 6 mg Mytelase echivalează cu o tabletă de 15 mg Miostin. În cazul cînd se urmărește înlocuirea Miostinului cu Mytelase, se va începe cu 5 mg Mytelase, dozele vor fi crescute cu prudență, deoarece distanța dintre doza terapeutică și cea toxică (fenomene colinergice cu bloc muscular) este mică. Dozele se administrează în general la 4 ore.

Ubretidul (tablete de 5 mg) se administrează inițial 5 mg pe zi și se crește la nevoie pînă la 10 mg zilnic, administrat singur, sau asociat cu alte anticolinesterazice. Uneori se poate da o singură doză de Ubretid administrată dimineața.

În concluzie, diferitele medicamente anticolinesterazice sînt practic de aceeași valoare. În general nu este utilă asocierea a două sau mai multe anticolinesterazice.

Alte medicații care nu intră în grupul anticolinesterazicelor sînt Efedrina (0,05 de 2—3 ori pe zi), clorura de potasiu (3—4 g pe zi), spironolactona (25 mg de 3 ori pe zi, cu scopul de a reține potasiul); ele au o utilitate redusă, dar pot fi încercate și continuate numai în cazul cînd aduc vreo ameliorare. Guanidina (începînd cu 10 mg/kg) are eficiență mai ales în miastenia carcinomatoasă, dar din cauza reacțiilor adverse nu a intrat în terapia uzuală. O injecție intravenoasă lentă cu 20 ml gluconat de calciu 10%, injectat în decurs de 5 minute, poate ameliora forța musculară.

În formele grave care tind să nu mai răspundă la anticolinesterazice, se recomandă în ultimii ani o cură de ACTH (100 mg intramuscular zilnic, timp de 10 zile). O mare parte dintre bolnavi se agravează în cursul tratamentului, necesitînd traheostomie; s-au semnalat și cazuri letale. La o săptămînă după terminarea curei de ACTH se produce o ameliorare la 80—90% din cazuri, care poate dura cîteva luni. În cazul că ameliorarea lipsește, se adaugă o a doua, la nevoie o a treia cură de 10 zile. Cura cu ACTH impune internarea bolnavului într-un serviciu de reanimare. Adesea se obțin rezultate bune cu Prednison, administrat o dată la 2 zile, începînd cu 25 mg și crescînd cu 12,5 mg la fiecare a 3-a doză pînă la 100 mg la 2 zile. Aceste doze mari sînt menținute circa 6 luni pînă la obținerea unei ameliorări evidente, apoi scăzute cu 5 mg pe lună pînă se stabilește doza minimă necesară care se menține indefinit. Corticoterapia dă rezultate bune și foarte bune la 60—80% din cazuri și e indicată la toți pacienții care nu răspund la doze moderate de miostin. Asupra terapiei cu imunosupresoare, ca și asupra hemodializei aplicată în cîteva cazuri, cu scopul de a elimina ipotetica substanță cu efect blocant, nu există pînă în prezent date concludente.

Tratamentul formelor grave; tratamentul crizei miastenice. Apariția tulburărilor de deglutiție sau respirație impune internarea într-un serviciu de reanimare. Trecerea secrețiilor sau alimentelor în arborele respirator poate produce moarte pe neașteptate. Criza miastenică poate apărea spontan, sau este precipitată de tireotoxicoză, infecții, traumatisme, intervenții chirurgicale, naștere, emoții, medicamente (chinină, Neomicină, Morfină etc.).

Criza respiratorie se datorește parezei musculaturii toracice și a diafragmului, parezei abductorilor glotei, imposibilității înghițirii secrețiilor bucofaringiene cu trecerea lor în arborele bronșic, eventuală inducere de focare pneumonice.

Diagnosticul diferențial dintre criza miastenică și cea colinergică datorită supradozajului de anticolinesterazice se bazează pe următoarele elemente caracteristice pentru criza colinergică: a) apariția la 15—45 minute după ultima doză de anticolinesterazic, cu agravare după o nouă administrare de medicament; b) prezența de fasciculații musculare, mioză salivație excesivă, transpirație; c) injecția de Tensilon agravează tulburările (acest test nu este total lipsit de pericol în criza colinergică, de aceea respirația asistată trebuie să fie la îndemînă). Dimpotrivă sînt caracteristice pentru originea miastenică a tulburărilor: a) apariția crizei la un bolnav care utilizează cantități mici de anticolinesterazice; b) apariția crizei la cel puțin o oră după ultima doză de anticolinesterazice; c) absența semnelor vegetative colinergice; d) ameliorarea tulburărilor prin injecție de Tensilon. Pentru evitarea crizei colinergice se recomandă urmărirea pupilei a cărui diametru — într-o cameră cu lumină obișnuită — nu va trebui să scadă sub 2 mm.

În practică, distincția dintre criza miastenică și cea colinergică este adesea imposibilă; de aceea se va recurge de urgență la reanimare respiratorie (aspirația secrețiilor, intubație, traheostomie, respirație asistată).

În crize colinergice se injectează 1—2 mg atropină i.v., la nevoie repetată la fiecare oră, pînă la apariția semnelor de intoxicație atropinică. Medicația anticolinesterazică nu va fi reluată decît după ce un test cu Tensilon va arăta un răspuns de tip miastenic.

După instalarea respirației controlate se urmărește pO_2 și pCO_2; cu ajutorul radiografiei se vor depista focarele pneumonice sau atelectatice. În timpul respirației asistate, unii recomandă suprimarea anticolinesterazicelor pentru 72 de ore; dacă după acest interval sensibilitatea la anticolinesterazice nu revine, se poate începe o cură de ACTH, ținînd seama de riscurile acestui tratament.

Medicamente contraindicate în miastenie. Chinina şi chinidina, chiar în dozele cele mai mici agravează blocul miastenic. Sînt contraindicaţi blocanţii ganglionari (Guanetidina, hexametoniul) şi procainamida. Efect blocant posedă şi unele antibiotice: Streptomicina, Neomicina, Kanamicina, Colistina, Polimixina. Nu produc bloc neuromuscular Penicilina, Cloramfenicolul, Oleandomicina, Spiromicina. Tetraciclina şi sulfamidele ar avea un efect blocant mai slab. Anestezicele — Halotan, cloroform, eter, Trilen vor fi utilizate cu multă precauţie. De asemenea vor fi prescrise cu precauţie barbituricele, Clorpromazina şi Meprobamatul.

Tratamentul chirurgical al miasteniei. Timectomia îşi găseşte indicaţii atît la bolnavii cu timoame (10—15% dintre miastenici) cît şi la cei fără tumori timice. Rezultate mai bune se obţin la bolnavii sub 50 de ani şi la cei la care vechimea bolii nu este prea mare (sub 5 ani). După statistici mai noi, se obţin rezultate bune în 70% din cazuri, cu 30% remisiuni. La bolnavii neoperaţi proporţia rezultatelor favorabile este de 2 ori mai mică. În formele benigne care rămîn limitate la muşchii oculari timp de 2 ani, operaţia nu este necesară. În prezent există tendinţa ca toţi bolnavii, cu excepţia formelor uşoare, pur oculare, să fie trimişi la operaţie.

10.8. CEFALEELE

Baze etiopatogenice. Deşi datînd de un sfert de secol, următoarea clasificare (Kunckel şi Wolf) redă opinia actuală asupra principalelor mecanisme de producere a cefaleelor şi algiilor craniene:

1. Cefalee cauzate de dilataţia arterelor craniene. Cel mai tipic exemplu pentru acest mecanism îl constituie migrena, care ar comporta o fază iniţială de constricţie a arterelor intracraniene, urmată de o dilataţie a arterelor extracraniene, urmată la rîndul ei de un edem al peretelui arterial.

Alte cefalee explicate prin distensia peretelui arterial sînt cele din hipertensiunea arterială, stări febrile, hipoglicemie, anoxie, după convulsii, după traumatisme craniene, după suprimarea cafeinei sau a unor droguri vasoconstrictoare (ergotamină, benzedrină, Indometacin), după administrare de substanţe vasodilatatoare.

În tratamentul acestor cefalei îşi găsesc indicaţii substanţele vasoconstrictoare: ergotamina, cofeina.

2. Cefalee datorite stării de contracţie a muşchilor capului şi ai cefei. În această categorie ar intra în primul rînd cefaleile psihogene. Boli paranazale, oculare, dentare ar putea determina şi ele o contracţie reflexă a muşchilor capului.

3. Cefalee prin tracţiuni asupra vaselor intracraniene: cefalei după puncţia lombară, cefaleea din leziunile expansive intracraniene. Se subliniază că o hipertensiune intracraniană în sine nu determină cefalee atîta vreme cît este repartizată uniform şi nu produce tracţiuni şi dislocări ale structurilor.

4. Cefaleea datorită inflamaţiei unor structuri senzitive: a) structurile intracraniene: hemoragii subarahnoidiene, pneumoencefalografie, arterite şi flebite intracraniene; b) structurilor extracraniene în arterite extracraniene (mai ales arterita temporală), inflamaţii ale scalpului şi periostului cranian.

Baze clinice. Anamneza va insista asupra istoricului, ritmului de apariție, fenomenelor de însoțire, factorilor provocatori și asupra acelora care ușurează cefaleea (importanța acestora nu va fi exagerată, căci ergotamina ușurează cefaleea din tumorile cerebrale).

Migrena se caracterizează prin repetarea periodică a crizelor în decursul anilor, debutul uneori în copilărie, incidența familială, asocierea cefaleii cu vărsături, uneori cu episoade vizuale (scotoame, episoade de hemianopsie). Deși caracteristice pentru migrenă, evoluția intermitentă și prezența vărsăturilor se întîlnesc și în anevrisme și tumori intraventriculare și de multe ori și în tumori cu alte localizări.

Interes deosebit pentru frecvența ei prezintă „*cluster headache*“ (crize de cefalee în „mănunchi“, superpozabile cu sindromul Sluder) care este confundată cu sinuzitele sau nevralgiile trigeminale ceea ce duce la tratamente inutile (Tegretol), sau la intervenții generînd sechele foarte supărătoare (alcoolizarea ganglionului Gasser). Diagnosticul se bazează pe anamneză, care arată durere severă, unilaterală, centrată pe ochi și rădăcina nasului, cu iradiații fronto-temporale, uneori congestia ochiului, lăcrimare, obstrucția nării. Mai caracteristică decît orice este ritmicitatea, crize de 1/2—1 1/2 oră repetîndu-se zilnic sau de cîteva ori pe zi, pentru o perioadă de cîteva săptămîni sau cîteva luni, cu pauze de 1/2 pînă la 2 ani sau mai mult. Unele migrene sînt precedate de prodrome care anunță bolnavului apropierea accesului (migrene cu aură).

Cefaleea psihogenă și cefaleea nevrotică sînt declanșate sau agravate de situații conflictuale și suprasolicitări și calmate prin repaus și schimbare a mediului. Se asociază adesea cu astenie, insomnie, depresiune, manifestări neurovegetative.

La *examenul clinic* se va proceda la palparea craniului, căutarea sensibilității la presiune la nivelul mastoidei, tragusului, sinusurilor feței, emergenței nervilor occipitali, supraorbitali sau infraorbitali, inspecția cavității bucale, amigdalei și dinților. Examenul ocular va exclude glaucomul, iridociclita, tulburările motilității globilor oculari. Examenul fundului de ochi nu va fi omis. Examenul motilității coloanei cervicale va contribui la diagnosticul morbului Pott, metastaze vertebrale, discopatii. La nevoie, se va recurge și la examene oculare și O.R.L., efectuate de specialiști. În orice cefalee prelungită se vor efectua radiografii craniene și ale coloanei cervicale. În caz de suspiciune a unei leziuni intracraniene, se va recurge la electroencefalogramă și la scintigrafia cerebrală. Neurologul va decide asupra oportunității unei arteriografii cerebrale.

Alte examene necesare pentru diagnostic sînt: examenul cardiovascular, hemoleucograma, ureea sanguină, glicemia, probele hepatice, examenul sumar al urinii, explorări endocrine.

Probleme mai frecvente de diagnostic. Diagnosticul de nevralgie Arnold este aproape totdeauna inexact, deoarece sensibilitatea la presiune a nervilor occipitali este obișnuită în cefaleea prin „tensiune“ a mușchilor epicranieni (cefalei psihogene). Explicarea cefaleilor prin spondiloză este nejustificată în majoritatea cazurilor; se știe că după vîrsta de 40—50 de ani modificările radiologice ale coloanei cervicale sînt foarte frecvente și nu au semnificație patologică. De asemenea explicarea cefaleii prin devierea septului nazal sau prin infecții de focar nu poate fi admisă. În realitate majoritatea cefaleilor astfel etichetate intră în categoria cefaleilor nevrotice.

Tratament. Profilaxia crizei migrenoase este greu de realizat. Din punct de vedere al psihoigienei se recomandă evitarea suprasolicitărilor şi a stresurilor emoţionale, regim de muncă armonios cu perioade de destindere şi ore suficiente de somn. Intercalarea muncii profesionale cu activităţi relaxante — excursii, pescuit, schimbarea de mediu la munte sau la mare — după preferinţa fiecărui pacient, este utilă.

Efectul profilactic al medicamentelor este inconstant. Totuşi metilsergidul (Deseril, Sansert) a dat unele rezultate, mai ales luat la începutul accesului şi mai bine în faza de aură. Ca tratament al migrenei se utilizează tablete (1 sau 2 mg) începîndu-se cu 1/2 mg de 3 ori pe zi şi se creşte progresiv pînă la 3—6 mg pe zi, continuîndu-se pînă la 2—4 săptămîni. După o pauză de cîteva săptămîni, medicaţia poate fi reluată. În cazul cînd produce greaţă, vărsături, se suprimă pentru cîteva zile şi se reia în doze mai mici care sînt crescute cu un ritm lent în funcţie de toleranţă. O complicaţie rară semnalată numai după tratament îndelungat (peste 6 luni) este fibroza retroperitoneală cu comprimarea ureterelor. Avînd un efect vasoconstrictor, Deserilul este contraindicat în afecţiuni arteriale periferice, tromboflebită, coronarită, hipertensiune, afecţiuni renale, ulcer gastric, sarcină. Recent s-au semnalat rezultate profilactice în 80% din cazuri rezistente de migrene prin tratament cu *Propranolol* (Inderal) 4 doze de 20 mg pe zi, administrate timp de mai multe luni. În unele migrene, în care fondul nevrotic inclusiv insomniile au importanţă, se pot da intercritic sedative, Meprobamat (800—1 200 mg pe zi), Clordiazepoxid (Napoton, 10—30 mg pe zi), Diazepam (5—20 mg pe zi). Mai activă ar fi amitriptilina (Teperin), 25—50 mg seara.

Tratamentul crizei de migrenă. Medicaţia va fi administrată cît mai curînd, o dată cu prodromul sau momentul crizei; formele uşoare răspund la Piramidon (0,60—1,20 g), Algocalmin 1—2 tablete de 0,50 g, sau 1 fiolă i.m., Aspirină (0,50—1 g), asociate cu cofeină (0,10 g) sau codeină fosforică (0,02—0,04 g).

În practică, cele mai multe crize de migrenă necesită utilizarea tartratului de ergotamină, alcaloid din secara cornută cu efect vasoconstrictor. S-a demonstrat că efectul de suprimare a cefaleii merge paralel cu constricţia arterelor extracerebrale.

Se administrează sub forma de Cofedol, tablete (tartrat de ergotamină 1 mg, cofeină 100 mg), doza iniţială 1 sau 2 tablete; în caz de persistenţă a durerii, se repetă la 1/2 oră cîte o tabletă, fără a se depăşi 6—8 tablete. În unele cazuri doza iniţială trebuie să fie ridicată la 3—4 mg ergotamină; doza maximă în 24 de ore este 10 mg; această doză nu poate fi administrată decît cel mult o dată pe săptămînă. În caz de vărsături, se recomandă supozitoare cu 2 mg tartrat de ergotamină şi 100 mg cofeină; doza iniţială este 2—4 mg ergotamină, urmată de 2 mg la 1/2—1 oră pînă la dispariţia durerii, sau însumarea a 8 mg pe zi, sau 12 mg pe săptămînă. În cazuri rare, ergotamina este administrată s.c. sau i.m. sub formă de fiole de Gynergen de 0,5 mg. Este preferabil să se exploreze toleranţa individuală cu doze mici (1/4 mg), doza uzuală fiind de 1/2 mg. Nu se vor administra mai mult de 1,5 mg pe zi şi 3 mg pe săptămînă, cu excepţia migrenei atipice—„*cluster headache*“ (vezi acest paragraf).

Efectele secundare — greaţă, vărsături, parestezii în extremităţi, opresiune precordială sau abdominală — nu reprezintă contraindicaţii, decît în măsura în care sînt persistente. Ergotamina este contraindicată în arterita periferică sau cerebrală, insuficiența coronară, hipertensiunea arterială, alterări hepatice și renale, sarcină.

La bolnavii care prezintă intoleranță la ergotamină, se recomandă Dihidroergotamină, ale cărei efecte secundare sînt mai reduse. Se administrează numai parenteral în doză dublă față de ergotamină (1 mg s.c. sau 1/2 mg i.v., repetat după o oră). În caz de intoleranță la ergotamină, o migrenă moderată poate fi ușurată prin 0,06 g codeină *per os*. Meperidina este eficace, dar creează obișnuință. Uneori inhalația de oxigen, prin efectul vasoconstrictor, ușurează durerea. În crize prelungite grave (*status migraenosus*), administrarea de Prednison 40—60 mg zilnic, timp de 2 zile sau hidrocortizon 100 mg pe zi ar fi dat rezultate bune.

În cazurile deosebit de grave prin intensitatea durerii și rezistența lor s-au pus indicații chirurgicale: ligatura arterei temporale superficiale și a altor artere ale scalpului ca și a arterei meningee medii, intervenții asupra trigemenului (smulgerea nervului auriculotemporal, tractotomie trigeminală bulbară). Indicația acestor tratamente rămîne cu totul excepțională.

Tratament etiologic. Migrenele oftalmoplegice (migrenele însoțite de pareza oculomotorului comun), precum și migrenele însoțite de deficite hemiparetice sau afazie durabilă, sînt suspecte de anevrisme, angioame, mai rar tumori. În aceste cazuri, angiografia este adesea necesară.

Migrena atipică („*cluster headache*", sindrom Sluder) se manifestă printr-un tablou caracteristic (v. Bazele clinice). Metisergidul (Deseril) previne crizele în 70% din cazuri. Se începe cu 1/2 mg de 2—3 ori pe zi și se crește la 2 mg de 3—4 ori pe zi, timp de 10 zile. Alteori crizele cedează mai bine la Cofedol, 1 tabletă de 3—4 ori pe zi, 10 zile. În cazurile rezistente este necesară calea parenterală: 0,25 mg tartrat de ergotamină (Gynergen) s.c. de 3 ori pe zi, timp de 2 săptămîni. În caz de crize nocturne se face o injecție de 0,5 mg seara. Se poate încerca și calea rectală (2 mg în supozitoare, 2—3 pe zi). În unele cazuri se poate recurge la blocarea ganglionului sfenopalatin cu soluția Bonain. Rezultate foarte bune s-au obținut în „cluster headache" cu o cură de cortizon sau o cură de Litiu.

Cefaleile nemigrenoase (cefaleea obișnuită; cefaleea nevrotică). Evitarea suprasolicitărilor și a tensiunilor emoționale, îmbinarea activității profesionale cu activități relaxante au un rol profilactic indiscutabil. Tratamentul simptomatic se bazează pe uzul analgezicelor. Acidul acetilsalicilic (Aspirina) 0,30—0,50 g, de 1—3 ori pe zi luat pe mîncate nu este suportat în ulcerul gastric și duodenal. Fenacetina 0,30 g va fi dată în cure scurte, deoarece determină tulburări sanguine (anemie, leucopenie) și renale. Adăugarea de cofeină 0,20—0,50 g pe zi este utilă pentru efectul constrictor asupra vaselor cerebrale.

Unele cefalei accentuate nu cedează decît la medicamente antimigrenoase (Cofedol, 1—3 tablete pe zi; maximum 10 tablete pe săptămînă). Rezultate bune în cefaleile cronice rezistente la toate medicațiile se obțin cu metisergid (Deseril).

În tratamentul cefaleilor „obișnuite" sau al celor „nevrotice" trebuie să se țină seama de importanța factorului psihogen. O statistică arată rezultate bune cu clorodiazepoxid (Librium, Napoton) în 70% din cazuri, Meprobamat 62%, Hiposerpil 55%, Clorpromazină 54%.

În cefaleile în care fondul nevrotic se trădează prin asocierea de insomnii, anxietate, depresiune, cenestopatii, utilizarea tranchilizantelor este importantă (v. cap. Migrenă). Emetiralul (Stemetil) în doze de 3—6 tablete de 5 mg poate fi util.

În cazuri rezistente la tranchilizante și acolo unde tabloul nevrotic este important, utilizarea neurolepticelor este indicată: Clordelazin, începînd cu sferturi de tabletă şi crescînd lent pînă la 3—6 tablete pe zi. Mai energică este Levomepromazina în tablete de 25 mg. Se începe cu un sfert de tabletă administrată seara şi se creşte în funcţie de toleranţă, ajungîndu-se la 3 jumătăţi, sau la nevoie la 3 tablete pe zi. În cazuri asociate cu sindrom depresiv se poate încerca imipramina (Antideprin, tablete de 25 mg). Se începe cu o tabletă pe zi, divizată în 2 jumătăţi şi se creşte zilnic doza de 24 de ore cu 1/2 pînă la 1 tabletă, ajungînd după toleranţă la 4—5—6 tablete pe zi. Tratamentul trebuie supravegheat îndeaproape, deoarece la numeroşi pacienţi produce insomnie sau anxietate. În aceste cazuri Antideprinul va fi înlocuit cu amitriptilină (Teperin), 1—3 tablete de 25 mg pe zi. Acest medicament reuneşte efectul antidepresiv cu cel anxiolitic și sedativ.

Infiltraţiile de novocaină în intenţia de a bloca nervul Arnold nu ni se par justificate. Ele sînt lipsite de eficienţă şi uneori determină accidente serioase. Considerăm preferabilă acupunctura.

Arterita temporală, afecţiune foarte rară, aparţine colagenozelor şi apare în general după 60 de ani. Se traduce prin subfebrilitate, creşterea vitezei de sedimentare, pierderea uni- sau bilaterală a vederii, infarcte cerebrale. Artera temporală poate fi proeminentă şi dureroasă la presiune. Diagnosticul de certitudine se pune prin biopsie (infiltraţia arterei cu celule gigantice).

Tratamentul constă în corticoterapie (40—60 mg Prednison pe zi), aplicată după normele din colagenoze.

11. BOLILE GLANDELOR ENDOCRINE

Prof. dr. doc. MARCELA PITIŞ

Concepţia care stă la baza mecanismelor de boală endocrină determină în ultimă instanţă tipul de terapie şi o succintă prezentare a datelor actuale privind funcţia sistemului endocrin apare necesară.

Funcţia organismului este asigurată de un complex de aparate şi organe într-o continuă ajustare la fluctuaţiile factorilor de mediu. Adaptarea nu ar fi posibilă fără existenţa unor căi de informaţie şi comunicaţie şi a unor sisteme de integrare şi coordonare. Sistemele majore recunoscute sînt: nervos şi endocrin, funcţional interdependente, sistemul endocrin acţionînd pe cale umorală, prin hormoni. Hormonii, în afara rolului lor în creşterea, dezvoltarea şi reproducerea organismului, au rol major în controlul homeostaziei, inducînd modificări metabolice esenţiale pentru supravieţuirea organismului în condiţii adverse. Nu intervin ei înşişi în procesele metabolice, dar sînt factori esenţiali în reglarea lor.

Hormonii, sintetizaţi la nivelul organelor endocrine, sînt eliberaţi în circulaţie şi transportaţi de variate proteine plasmatice la nivelul receptorilor specifici. Unii hormoni ca tiroxina, cortizolul, hormonii sexuali sînt transportaţi de proteine (globuline) specifice, constituind un depozit hormonal circulant inactiv, în echilibru cu o fracţie liberă, biologic activă. Studiile radioimunologice au arătat că hormonii polipeptidici plasmatici (hormon de creştere, paratiroidian, insulina) se află sub forme variate, heterogenitatea lor fiind atribuită prezenţei precursorilor (prehormoni) sau altor polimeri. Tehnicile moderne au permis pentru mulţi hormoni să se evalueze producţia şi metabolizarea pe unitatea de timp, de asemenea să se precizeze tipul de metaboliţi formaţi la nivelul ţesuturilor periferice, receptorilor sau organelor implicate în procesele de degradare hormonală.

Hormonii se combină la nivelul receptorilor cu proteine citoplasmatice sau nucleare specifice, care fixează, concentrează şi — posibil — activează hormonul. Hormonii controlează concentraţia şi/sau activitatea enzimatică, prima prin acţiunea la nivelul zonei efectorii a genomului, activînd sau reducînd sinteza de enzime, ultima probabil prin stimularea sau inhibiţia activităţii unor sisteme enzimatice cu importanţă majoră în funcţia celulară specifică. Astfel este acţiunea asupra adenilciclazei şi producerii de cAMP, activator al proteinkinazelor, considerat şi cu rol de mesager intracelular. Alte observaţii arată că hormonii controlează şi funcţia membranelor, intervenind probabil şi în sistemele ionoforice de transport. Mecanismele de inducţie sau activare enzimatică nu se exclud. Teoriile moderne care încearcă să explice variatele acţiuni hormonale sau ale aceluiaşi hormon, printr-un mecanism unic, nu sînt suficient susţinute (fig. 11.1).

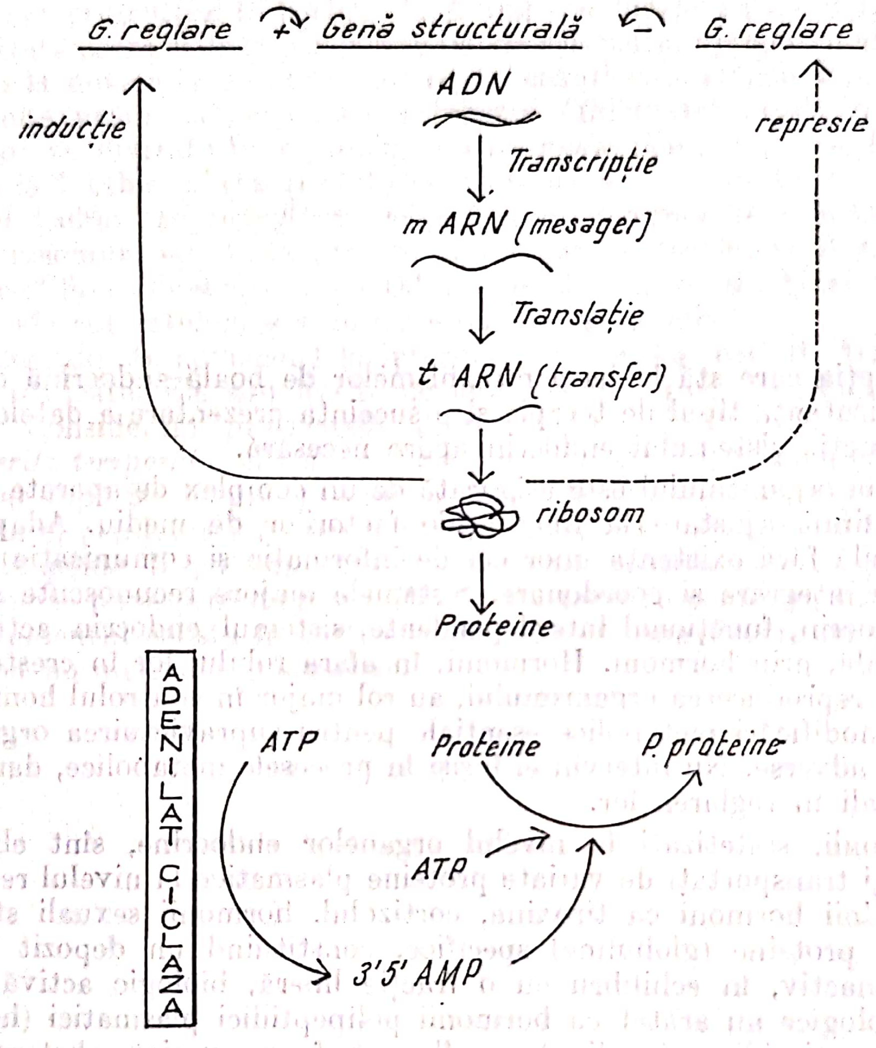

G. reglare
+
Genă structurală
−
G. reglare
ADN
inducţie
represie
Transcripţie
m ARN (mesager)
Translaţie
t ARN (transfer)
ribosom
Proteine
ADENILAT CICLAZĂ
ATP
Proteine
P proteine
ATP
3'5' AMP

Fig. 11.1. — Mecanisme de acţiune hormonală

Menţinerea stabilităţii mediului intern, şi inducerea modificărilor metabolice necesare proceselor de adaptare este posibilă prin sensibilitatea deosebită a sistemului endocrin la fluctuaţiile care exced limitele homeostaziei şi prin mecanismul special de reglare. Mecanismul de bază este de tipul autoreglării, sau după termenul împrumutat din cibernetică, a sistemului de feedback (fig. 11.2).

Se admite o corelaţie de tip *feed-back* între valorile circulante şi valoarea de secreţie a unui hormon, creşterea valorii prin administrarea unui hormon exogen scăzînd secreţia hormonului endogen respectiv (insulină, tiroxină, cortizol). Secreţia hormonală poate fi modificată şi de însăşi funcţia metabolică reglată de hormon: creșterea glicemiei stimulează secreția insulinei și aceasta, favorizînd transportul și utilizarea glucozei, reduce valorile glicemiei, secreția insulinei revenind la normal. Același sistem de reglare este întîlnit în secreția glucagonului, hormonului paratiroidian, calcitoninei. Aceste mecanisme de *feed-back* homeostatic, deși majore, nu sînt exclusive; astfel în secreția postprandială a insulinei intervin și alți factori: glucagonul, enterohormonii, activitatea vagală. După unele ipoteze, sistemul include și o activare prealabilă, anticipată (*feed-forward*).

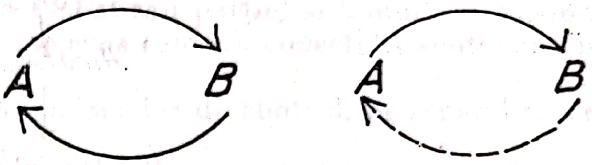


Fig. 11.2. — *Feed-back* pozitiv și negativ

Alte organe endocrine au un sistem de reglare mai complex, activitatea lor fiind integrată sistemului nervos central. Funcția tiroidiană, corticosusuprarenală și gonadică este controlată de adenohipofiză, care în afara hormonilor cu acțiune directă, secretă tropi specifici: tireotropi, corticotropi, gonadotropi. Activitatea adenohipofizei este la rîndul ei controlată de zona hipotalamică adiacentă, aria hipofizeotropă. Aria, care include variați nuclei hipotalamici face parte din sistemul neuronal „peptidergic“, neuronii acestor nuclei fiind capabili să sintetizeze substanțe peptidice, ca factorii hipofizeotropi. Observațiile sugerează că peptidele, eliberate la nivelul joncțiunilor neurohemale în sistemul capilar din eminența mediană (EM), sînt transportate prin sistemul port-hipofizar — descris de Popa și Fielding — în adenohipofiză. Rolul factorilor hipofizeotropi este de a stimula (RF — *realising factor*), sau de a inhiba (IF — *inhibiting factor*), eliberarea hormonilor adenohipofizari. Pe măsură ce acești factori sînt identificați și sintetizați, sînt trecuți în categoria hormonilor (RH, RIH).

Cercetări mai recente atribuie un rol important sistemului „aminergic“, secreția monoaminică (catecolamine, indolamine) în afara funcției de neurotransmițători au și funcție hormonală, intervenind în modularea secreției sistemului peptidergic, unele acțiuni fiind directe (dopamina asupra celulelor prolactinice).

Complexul hipotalamoadenohipofizar poate asigura controlul de bază al secreției hormonilor periferici (tiroidieni, corticosuprarenali, sexuali). Controlul se face tot prin mecanism de *feed-back* umoral, în funcție de valoarea circulantă a hormonului periferic astfel, scăderea fracției libere a cortizolului crește activitatea CRF-corticotropă, care va stimula secreția corticosuprarenalei, activitatea CRF-corticotropă reducîndu-se odată cu normalizarea valorilor circulante ale corticosteroizilor. Invers, creșterea valorilor hormonilor circulanți scade activitatea tropilor hipofizari. Zonele sensibile la valorile hormonilor circulanți, centrele de *feed-back*, sînt la nivelul adenohipofizei și ariei hipofizeotrope. Și alte arii ale sistemului nervos central, care integrează funcții complexe — autonome, motorii sau motivaționale — corelate sistemului endocrin, sînt sensibile la valorile circulante ale hormonilor, centri care integrează homeostazia calorică, comportamentul alimentar și sexual (fig. 11.3).

Este de menționat și faptul că sistemul de control hipotalamoadenohipofizar este un sistem de amplificare în cascadă, valorile secrețiilor hormonale amplificîndu-se la fiecare treaptă, secreția hormonilor hipofizeotropi este în valori de nanograme, a celor hipofizari în micrograme, a celor periferici (steroizi) în valori de miligrame.

Secreția adenohipofizară are caracter ciclic, unele secreții (ACTH, TSH) apar corelate bioritmurilor circadiene endogene, sincronizate prin factorii de mediu, altele (hormonul de creștere, prolactina) sînt corelate perioadei de somn; cele gonadotrope ciclității ovulatorii. Pe fondul acestor ritmuri secreția apare cu caracter episodic, ultradian, sau cu caracter pulsatil.

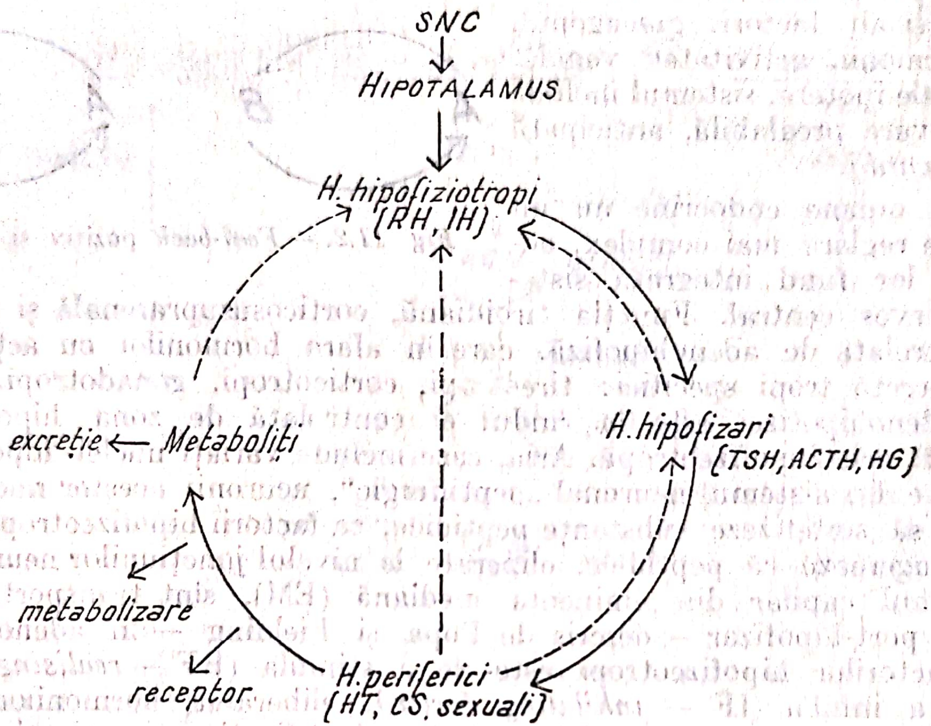


Fig. 11.3. — Sisteme de *feed-back* scurte și lungi

Scurta prezentare subliniază complexitatea funcțională a sistemului endocrin și importanța localizării tulburărilor pentru aplicarea tratamentului adecvat.

O boală endocrină poate fi datorită:
— alterării organului endocrin;
— defectelor de transport hormonal;
— defectelor de metabolizare hormonală;
— tulburărilor de sensibilitate a receptorilor;
— lezării sau dereglării mecanismului de control.

Endocrinopatiile care vor fi discutate sînt cele majore, de tip hipo- sau hiperfuncțional, în care leziunile interesează în special organele endocrine (afecțiuni primare), sau mecanismele de control (afecțiuni secundare).

Insuficiența endocrină. Afecțiunile primare pot fi datorate:
— leziunilor congenitale, defecte de dezvoltare, agenezii și disgenezii;
— defectelor genetice de hormonogeneză, dishormonogeneze. Leziunile autoimune primare sînt considerate tot ca defecte genetice în controlul imunologic;

— carenţei unui factor necesar hormonogenezei — iodul pentru sinteza hormonilor tiroidieni;

— leziunilor dobîndite (tumori distructive, leziuni vasculare, toxiinfecţioase, iatrogene).

Afecţiunile secundare pot fi datorite:

— defectelor congenitale sau genetice, hipoplazii hipotalamice, posibil dishormonogeneze (hormoni hipofizeotropi sau adenohipofizari);

— leziunilor dobîndite interesînd global sau parţial sistemul hipotalamo-hipofizar, sau o altă arie a sistemului nervos central, conectată anatomic sau funcţional acestui sistem;

— dereglărilor funcţionale ale mecanismelor de control, în general reversibile.

Hiperfuncţia endocrină. Excesul hormonal poate fi datorat unei leziuni primare a organului endocrin: hiperplazii primare, tumori benigne sau maligne, dezvoltate pe seama ţesutului secretor, sau unei hiperplazii secundare alterării mecanismelor de control. De deosebit interes sînt formele numite „terţiare", în care leziunea hiperplazică secundară evoluează ca formă primară, devenind independentă de tulburarea mecanismului de control care a generat-o (hiperplazie microadenomatoasă). Aceste forme „terţiare" au fost descrise în hiperparatiroidismul secundar, dar sînt foarte probabile şi în sindromul hipercorticosuprarenal.

Excesul hormonal poate proveni şi din alte surse endo- sau exogene. Sindroamele endocrine paraneoplazice sînt produse de hormonii „ectopici" secretaţi la nivelul unor tumori maligne (carcinomul bronşic, pancreatic, hepatoame, timoame etc.). Structura hormonilor ectopici apare similară celor normali, ceea ce sugerează existenţa celulelor endocrine în ţesuturile tumorale. O ipoteză interesantă atribuie acest rol sistemului endocrin difuz, paracrin.

Aspecte generale ale terapiei endocrine. În terapia endocrină sînt utilizate: extracte hormonale, hormoni naturali purificaţi şi sintetici, derivaţi sintetici, analogi, substanţe nehormonale cu acţiune inhibitorie sau stimulatorie, agonişti şi antagonişti hormonali.

Extractele glandulare totale, larg utilizate în trecut, au fost restrînse la extractele tiroidiene şi pulberea de retrohipofiză. Avantajele extractelor erau mixturile hormonale care puteau substitui carenţa glandulară globală; dezavantajele: concentraţiile scăzute de hormoni activi.

Hormonii naturali purificaţi sînt de tipul celor proteici şi glicoproteici: hormonul de creştere, gonadotropii hipofizari şi choriali, parathormonul, insulina, glucagonul. Pentru unii hormoni, ca cei de creştere, gonadotropi s-au stabilit unele diferenţe, biologice şi imunologice, în raport cu specia şi au fost introduse preparate de origine umană. Au fost obţinute şi sinteze integrale (insulina) sau parţiale (parathormon), dar dificultăţile tehnice nu permit încă comercializarea lor, introducerea ingineriei genetice va permite sinteza cu ajutorul microorganismelor.

Hormonii sintetici sau semisintetici sînt:

a) *peptidici şi aminici*, ca cei hipotalamohipofizari (vasopresina şi ocitocina), hormoni hipofizeotropi (TRH, LHRH, SRIH sau somatostatina), hormoni adenohipofizari (ACTH, MSH), hormoni tiroidieni T_3 şi T_4, calcitonina, catecolamine;

b) *steroizi* (cortizon, cortizol, DOC, estrogeni, progesterona, testosteron). Steroizii stabili pentru utilizare pe cale orală au fost obţinuţi prin introducerea unui substituent alkil în $C_{17}\ \alpha$, care protejează grupul hidroxil din $C_{17}\beta$ de oxidarea hepatică şi pentru resorbţia lentă prin esterificarea cu un acid organic: acetic, benzoic, propionic etc. Corticosteroizii hidrosolubili (cortizon, cortizol), preparate sub formă de succinat de Na sau hemisuccinat, sînt utilizaţi în perfuzii.

Derivaţii hormonali sînt hormonii sintetici cu structura moleculară modificată prin eliminarea sau introducerea unor grupe activ funcţionale. Au fost obţinute preparate cu mare eficienţă terapeutică, în care unele efecte au fost întărite şi altele eliminate. Steroizii anabolici derivaţi din testosteron au fost obţinuţi, fie prin introducerea unui metil în C_{17} (metil-testosteron), care a mărit efectul anabolic, fie prin eliminarea metilului din C_{19} (19-nortestosteronul), care a diminuat de aproximativ 10 ori efectul androgenic. Alte preparate, ca fluoximesteronul, au dubla legătură în C_1 şi fluor în $C_9\ \alpha$. Derivatele corticosteroide sînt cu efect predominant mineraloregulator sau glicoregulator şi antiinflamator. Introducerea unui halogen în C_9 la cortizol (9 α-fluorocortizol) creşte de circa 10 ori activitatea antiinflamatorie faţă de cortizol şi măreşte efectul de retenţie Na de patru ori faţă de DOC. Dubla legătură în inelul A (Δ_1-cortizol sau cortizon, prednisolon sau prednison) a mărit de 4—5 ori activitatea antiinflamatorie scăzînd efectul de retenţie a Na. Preparatele mai elaborate Δ_1, 9 α-fluorocortizol, metilate în $C_{16}\ \alpha$ (dexametazon, superprednol) au de 30 ori activitatea antiinflamatorie faţă de cortizol, retenţia de Na fiind foarte slabă.

Analogii sînt preparate sintetice cu acţiune hormonală, dar cu structură chimică diferită de a hormonilor respectivi, cum sînt derivaţii de stilbeni (dietilstilbestrolul, hexestrolul, benzestrolul). Aceşti estrogeni nesteroizi au efecte similare estrogenilor naturali.

Substanţele nehormonale, inhibitori de biosinteză, sînt: a) antitiroidienele de sinteză, grupate în două categorii: anionii monovalenţi (tiocianatul, percloratul) şi tionamidele care cuprind derivatele de tiouracil şi mercaptoimidazol, cu rol major de blocare a organificării iodului şi sintezei iodotironinelor; b) blocantele de sinteză ale corticosteroizilor: 2 metil 1—2 bis (3′-piridil) 1 propanon (Metyrapon) produce blocarea reversibilă a 11 β -hidroxilazei corticosuprarenale; op′ DDD, un derivat al DDT-ului are acţiune de blocare cortizolică mai puţin specifică;

— *inhibitorii competitivi* la nivel de receptori, unii cu structură steroidă, cum este aldactona, spirolactonă care inhibă acţiunea aldosteronei la nivelul tubului renal, posibil şi cu acţiune directă la nivelul corticosuprarenalei, cyproteronul interferează acţiunea testosteronului la nivelul receptorilor; clomifenul inhibă acţiunea estrogenilor (fig. 11.4);

— substanţe care intervin prin mecanisme variate, unele mediate prin cAMP: — derivatele benzotiodiazidei de—tipul diazoxidei — inhibă eliberarea insulinei şi favorizează eliberarea glucagonului;

— derivatele sulfonilureei stimulează secreţia insulinei şi inhibă secreţia glucagonului;

— grupul mare de substanţe care interferează sinteza, stocarea, eliberarea şi metabolizarea catecolaminelor, de tipul α-metildopa, rezerpinei, tiraminei, iproniazidei;

— substanţele corelate structural catecolaminelor (propranololul), sau necorelate (fentolamina), care blochează tranzitoriu β- şi α receptorii prin mecanisme insuficient elucidate (bromcriptina agonist al dopaminei — nolaxonul antagonist al opioidelor).

În aplicarea tratamentului hormonal scopul este echilibrarea endocrină a organismului; tratamentul substituie, stimulează sau blochează o funcţie endocrină alterată.

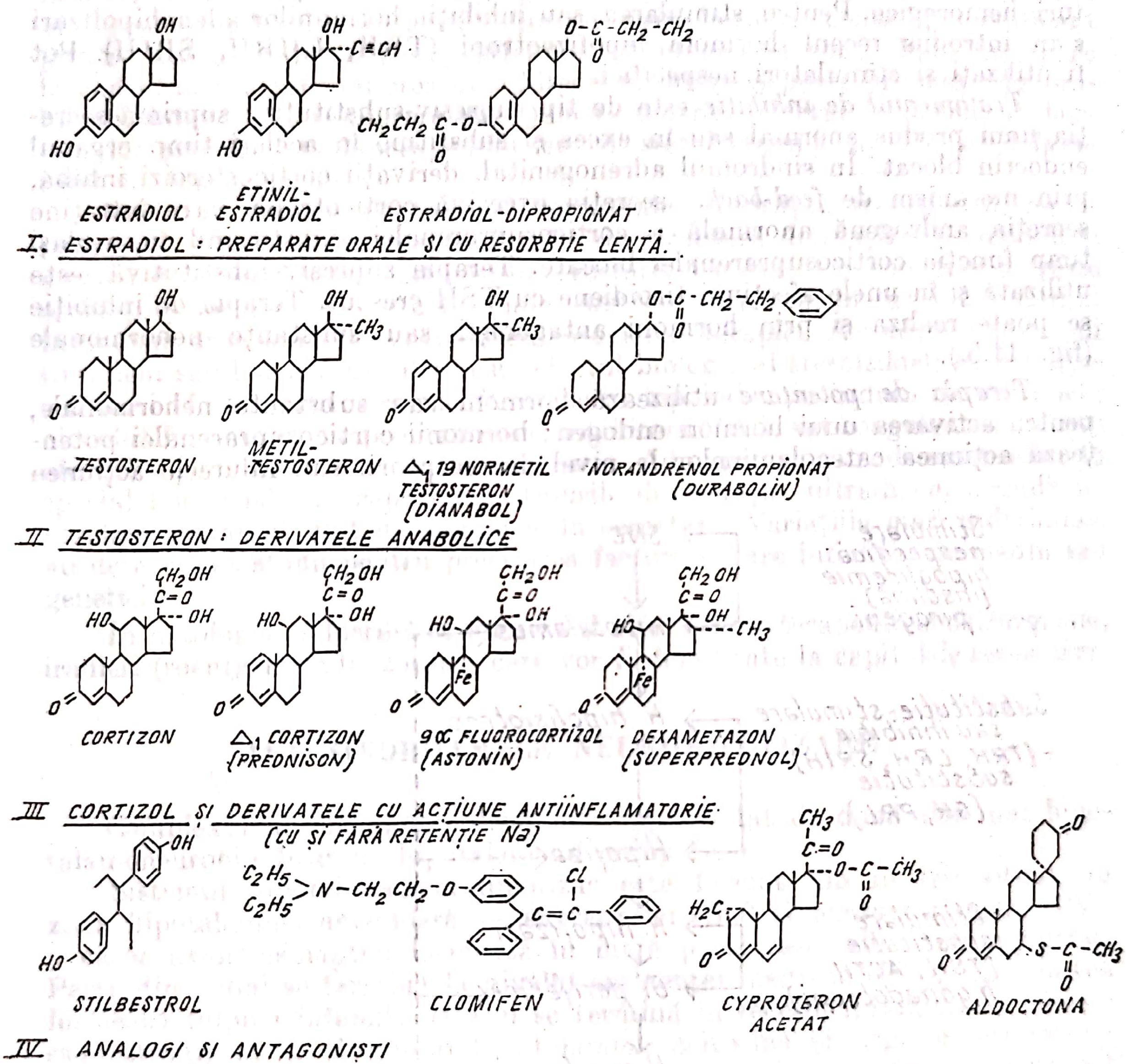

OH
C≡CH
O-C-CH2-CH2
CH2CH2 C-O-
HO
ESTRADIOL
ETINIL-ESTRADIOL
ESTRADIOL-DIPROPIONAT
I. ESTRADIOL : PREPARATE ORALE ŞI CU RESORBŢIE LENTĂ
CH3
O-C-CH2-CH2
TESTOSTERON
METIL-TESTOSTERON
Δ1 19 NORMETIL TESTOSTERON (DIANABOL)
NORANDRENOL PROPIONAT (DURABOLIN)
II TESTOSTERON : DERIVATELE ANABOLICE
CH2OH
C=O
HO
OH
F
CORTIZON
Δ1 CORTIZON (PREDNISON)
9α FLUOROCORTIZOL (ASTONIN)
DEXAMETAZON (SUPERPREDNOL)
III CORTIZOL ŞI DERIVATELE CU ACŢIUNE ANTIINFLAMATORIE (CU ŞI FĂRĂ RETENŢIE Na)
C2H5 > N-CH2 CH2-O-
C2H5
Cl
C=C
H2C
O-C-CH3
S-C-CH3
STILBESTROL
CLOMIFEN
CYPROTERON ACETAT
ALDOCTONA
IV ANALOGI ŞI ANTAGONIŞTI

Fig. 11.4. — Derivate hormonale

Tratamentul substitutiv trebuie să aibe în vedere valorile secretate în condiţiile normale, iar acestea sînt cunoscute pentru majoritatea hormonilor. Pentru unii hormoni, cu secreţia adaptabilă la factorii de mediu, dozele trebuie crescute în mod corespunzător, uneori la valorile maximale secretate de organul endocrin normal, ca de exemplu tratamentul corticosteroid în condiţii de stress. Tratamentul substitutiv poate fi uneori numai adiţional, vizînd corectarea unei deficienţe parţiale a organului endocrin, ca în insuficienţele corticosuprarenale, sau tiroidiene fruste.

Tratamentul de stimulare este de fapt tot un tratament de substituţie a hormonilor stimulatori: ACTH, TSH, gonadotropi. În acest tratament se acordă o importanţă deosebită reactivităţii organului stimulat. Unele terapii de stimulare necesită un tratament de pregătire; astfel în cazurile cu ovare infantile administrarea gonadotropilor — fără pregătire prealabilă cu estrogenii necesari în dezvoltarea vascularizaţiei ovariene — poate produce chisturi hemoragice. Pentru stimularea sau inhibiţia hormonilor adenohipofizari s-au introdus recent hormoni hipofizeotropi (TRH, LHRH, SRIH). Pot fi utilizaţi şi stimulatori nespecifici.

Tratamentul de inhibiţie este de tip supresiv-substitutiv: suprimă secreţia unui produs anormal sau în exces şi substituie în acelaşi timp organul endocrin blocat. În sindromul adrenogenital, derivaţii corticosteroizi inhibă, prin mecanism de *feed-back*, secreţia excesivă corticotropă, care întreţine secreţia androgenă anormală a corticosuprarenalei, substituind în acelaşi timp funcţia corticosuprarenalei blocate. Terapia supresiv-substitutivă este utilizată şi în unele afecţiuni tiroidiene cu TSH crescut. Terapia de inhibiţie se poate realiza şi prin hormoni antagonişti sau substanţe nehormonale (fig. 11.5.).

Terapia de potenţare utilizează hormoni sau substanţe nehormonale, pentru activarea unui hormon endogen; hormonii corticosuprarenalei potenţează acţiunea catecolaminelor la nivel de receptori, sulfonilureele acţiunea hormonului antidiuretic, în ultimul caz sugerîndu-se ca mecanism activarea adiţională a adenilciclazei. Prostaglandinele modulează răspunsul receptorilor la hormoni, rolul lor de hormoni propriu-zis fiind discutabil.

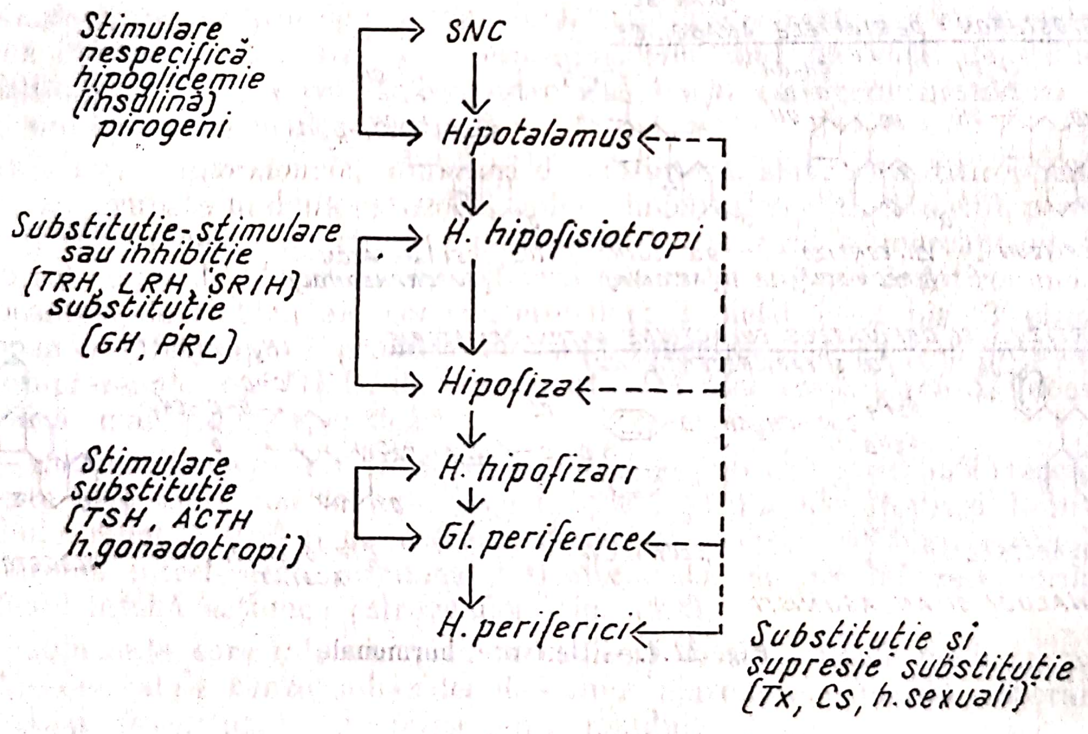

Stimulare nespecifică hipoglicemie (insulină) pirogeni
SNC
Hipotalamus
Substituţie-stimulare sau inhibiţie (TRH, LRH, SRIH) substituţie (GH, PRL)
H. hipofisiotropi
Hipofiza
Stimulare substituţie (TSH, ACTH h.gonadotropi)
H. hipofizari
Gl. periferice
H. periferici
Substituţie şi supresie substituţie (Tx, Cs, h.sexuali)

Fig. 11.5. — Tipuri de tratamente

În aplicarea tratamentului hormonal este necesară cunoaşterea relaţiilor neurohormonale, interhormonale şi umorale. Dozele mari de hormoni steroizi pot acţiona nespecific asupra centrilor de *feed-back*, influenţînd şi secreţia altor hormoni adenohipofizari; ele pot bloca centrii nervoşi implicaţi în reacţiile la stress, sau pot acţiona asupra centrilor integrativi ai comportamentului. Interrelaţiile hormonale sînt de asemenea importante, dozele farmacodinamice putînd interfera secreţia, metabolismul, sau efectul unui hormon endogen. În relaţiile umorale, acţiunea unui hormon poate fi modificată printr-o tulburare metabolică; astfel efectul cetogen al cortizolului nu apare în cadrul unei cetonemii crescute. Alteori un hormon poate influenţa, favorabil sau defavorabil, o alterare metabolică existentă (efectul favorabil al hormonilor tiroidieni în hiperlipemiile cu colesterol crescut tip II, şi defavorabil în hiperglicemii).

Variatele aspecte ale terapiei hormonale (absorbţia, transportul, metabolizarea, durata de acţiune în funcţie de structura derivaţilor hormonali şi a căilor de administrare) sînt încă în cercetare. Un aspect în cercetare priveşte asociaţiile hormonale şi nehormonale, care pot interveni în: a) metabolismul hormonal prin inducţie enzimatică (asocierea terapiei steroide cu hormoni tiroidieni sau barbiturice, descreşte efectul biologic al steroizilor); b) potenţarea unui efect: corticosteroizii favorizează hipokaliemia indusă de diuretice; alcoolul, fenilbutazona, propranololul, inhibitorii MAO, anticoagulantele măresc efectul hipoglicemiant al antidiabeticelor. Administrarea medicamentelor, în special hormonale, în raport cu ritmurile de secreţie, ultradiene, circadiene, corelate somnului, sînt de asemenea în cercetare. Variaţiile mari individuale au determinat studii pentru precizarea factorilor care intervin, de mediu sau genetici.

În patologia endocrină se folosesc şi alte metode terapeutice: chirurgicale, iradieri (roentgen, radioizotopi), care vor fi dezvoltate la capitolele respective.

11.1. SINDROAMELE NEUROHIPOFIZARE

Complexul hipotalamohipofizar este reprezentat de două sisteme: hipotalamoneurohipofizar şi hipotalamoadenohipofizar.

Sistemul hipotalamoneurohipofizar este format din nucleii situaţi în zona hipotalamică anterioară — supraoptici (SO) şi paraventriculari (PV), a căror axoni asinaptici formează în mare parte fasciculul neurohipofizar. Parte din axoni se termină la nivelul eminenţei mediane (EM), majoritatea formează tulpina infundibulară şi se termină în recesul infundibular (neuro- sau retrohipofiză). Hormonii hipotalamici, ocitocina şi arginin-vasopresina (AVP) sau hormonul antidiuretic (ADH), sintetizaţi la nivelul nucleilor SO şi PV, legaţi de proteine specifice, neurofizine, sînt transportaţi de-a lungul axonilor şi în neurohipofiză. Structura nonapeptidică a hormonilor a fost identificată de Vigneaud în 1954 (fig. 11.6).

Activitatea ocitocinei este corelată funcţiei de reproducere; prin acţiunea asupra uterului favorizează transportul spermatozoizilor şi iniţierea travaliului, prin acţiunea asupra celulelor mioepiteliale, periacinoase, expulzia laptelui.

Vasopresina sau ADH-ul are acţiune mioconstrictoare asupra musculaturii netede, dar rolul său important este antidiuretic. Acţionează asupra mecanismului de concentraţie şi diluţie renală la nivelul tubului contort distal şi canalului colector, stimulînd resorbţia apei libere în celulele renale. Mecanismul de acțiune este incomplet elucidat; se sugerează un transport activ mediat de cAMP, ADH-ul stimulînd activitatea adenilciclazei. ADH-ul este important pentru menținerea volumului și constanței lichidului intravascular, la rîndul lor condiționate de aportul de apă și Na. Creșterea presiunii osmotice ca și deprivarea de apă sînt stimulenți ai setei și ai secreției de ADH. Stimulii care determină secreția de ADH acționează pe cel puțin două mecanisme diferite: umoral și nervos. Stimulii umorali acționează asupra osmoreceptorilor localizați în zona hipotalamică și corelați centrelor de reglare a setei și secreției de ADH; ei au efect și pe diencefalul izolat și pe baroreceptorii localizați în atriul drept, sinusul carotidian și arcul aortic. Pentru stimulii nervoși, durere, stări emoționale, conexiunile nervoase sînt indispensabile. Eliberarea ADH-ului în hemoragii necesită integritatea sistemului nervos.

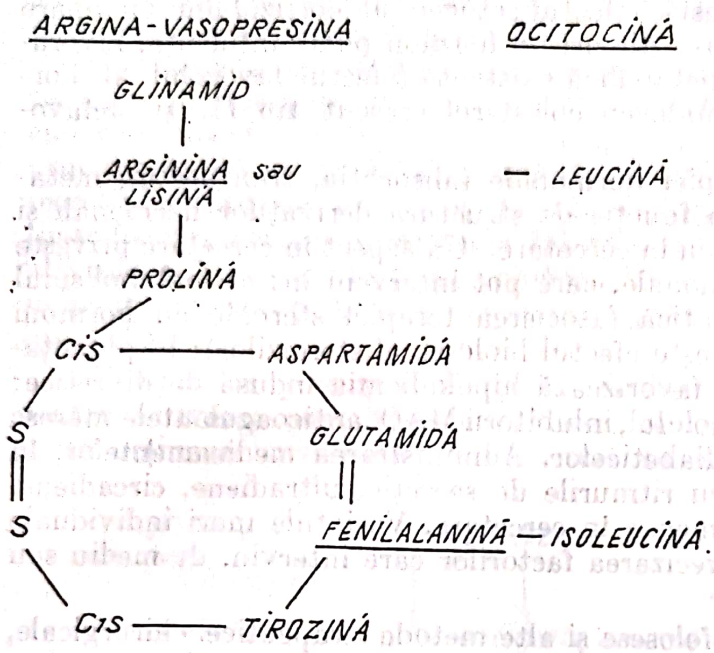


Fig. 11.6. — Hormonii neurohipofizari diferă prin doi aminoacizi

Dozarea hormonilor neurohipofizari nu se practică curent; metodele biologice au fost înlocuite cu cele radioimunologice. Valorile plasmatice de ADH în hidratare normală sînt în medie de 1 pînă la 5 pg/ml, după deprivare de apă (12 ore) concentrația crește pînă la 10—20 pg/ml.

11.1.1. DIABETUL INSIPID (POLIURIA INSIPIDĂ)

Baze etiopatogenice. Poliuria insipidă poate fi datorită oricărei cauze care produce alterarea sistemului hipotalamohipofizar, sau a receptorului renal.

1. — Diabet insipid prin hiposecreție de ADH, neurogen, total sau parțial (vasopresin sensibil);

— genetic, cu două variante, dominant, sau autosomal recesiv;

— idiopatic;

— lezional datorit: tumorilor intracraniene primare (cranio-faringioame, chisturi, glioame) sau metastatice, lipoidoze (histiocitoze), infecțiilor bacteriene sau virotice (tbc, lues, encefalite, meningite), traumatismelor craniene, intervențiilor chirurgicale, implantelor cu radioizotopi.

2. — Diabet insipid cu secreție normală de ADH și defect de receptivitate renal, diabet nefrogen (vasopresin-insensibil);

— genetic, defect recesiv legat de sex;

— dobîndit, poliurii insensibile la vasopresină se întîlnesc în rinichiul kaliopenic (hiperaldosteronism), hipercalciurii (hiperparatiroidism), în unele nefropatii cronice ca hidronefroza, în polidipsia psihogenă care se poate însoți de scăderea sensibilității receptorilor renali.

Independent de cauză, în absența ADH-ului, epiteliul tubilor renali și a canalelor colectoare devine impermeabil la trecerea pasivă a apei din lumen în ariile hipertonice adiacente. Urina este eliminată în cantități mari, densitatea este sub 1 005, ceea ce corespunde concentrației de 200 mOsm/kg apă. Osmolaritatea plasmatică apare inconstant modificată, concentrația putînd fi menținută prin polidipsie.

Baze clinice și paraclinice. Manifestările clinice ale insuficienței ADH-ului sînt caracteristice: poliurie, polidipsie, incapacitatea concentrării urinii la restricția de lichide. Poliuria este în jurul a 5—10 l/zi, uneori mai mult, densitatea urinii sub 1 005 . Polidipsia compensatorie împiedică apariția fenomenelor de deshidratare. Osmolaritatea este variabil modificată; statistic s-a demonstrat creșterea natremiei și osmolarității (295±15 mOsm/kg față de 280±6 la normali). Scăderea setei, cu persistența defectului de concentrare, este un semn de agravare indicînd alterarea centrilor setei. Starea de inconștiență, ca în cazul traumatismelor craniene, comei, anesteziei, pot fi fatale prin lipsa setei.

În diabetul insipid lezional sînt prezente și alte semne, în raport cu cauzele care au produs sindromul.

Diabetul nefrogen este sever în perioada copilăriei prin episoadele de deshidratare hipertonică cu complicații nervoase, renale, de creștere (nanism hipocaloric).

Cunoașterea mecanismelor de control ale secreției ADH-ului permite diagnosticarea funcției hormonale prin:

— Testul restricției sau deprivării de apă, minimum 4—6 ore, este util pentru diagnostic; se urmărește înainte și la fiecare oră, volumul și concentrația urinii, greutatea bolnavului, temperatura, eventual hematocritul, electroliții serici. La normal fluxul descrește cu circa 0,5 ml/min. și densitatea crește la 1 020 (800 mOsm/kg); în insuficiența de ADH poliuria continuă, densitatea nu este modificată, greutatea scade.

— Testul de încărcare cu soluție salină hipertonică mai puțin utilizat în prezent (Carter-Robbins) cercetează răspunsul la creșterea osmolarității plasmatice: scăderea bruscă a diurezei cu 50—70% la normali, este absentă în poliuria insipidă. Testul cu nicotină este utilizat pentru explorarea mecanismului nervos: la normali scade diureza, nu însă și în poliuria insipidă. Testul cu vasopresină exogenă, utilizat pentru diagnosticarea diabetului nefrogen, este pozitiv în insuficiența de ADH, dozarea radioimunologică a ADH apare ca metoda cea mai sigură.

Tratament. Diabetul insipid produs prin insuficiența ADH-ului se corectează parțial, prin însăși aportul de apă, dar poliuria și polidipsia sînt dificil de controlat în condițiile unei activități sociale. Tratamentul este substitutiv, preparatele utilizate sînt:

Pulberea de retrohipofiză se prizează nazal în doze de 0,02—0,05 g la interval de 4—6 ore; acțiunea pe alte mucoase este slabă. Soluția apoasă de lizină-8-vasopresină (50 u i/ml) se pulverizează cu atomizor *(spray)* la interval de 4—6 ore. Sub această formă poate fi aplicat și pe alte mucoase. Aplicarea pe mucoase, indiferent de preparat, are unele inconveniente: acțiune de scurtă durată, control insuficient al nicturiei, producerea de iritații locale. Recent a fost introdus un analog sintetic, 1-diamino-8-arginin-vasopresin

(DDAVP), adiuretin sau desmopressin mai potent şi cu acţiune de mai lungă durată (peste 12 ore), nazal.

Parenteral vasopresina apoasă (extract din hipofiză de bovidee şi porcine conţinînd proporţii variabile de arginină şi lizină-vasopresină) se administrează în perfuzii (20 U.I./ml) în cazurile acute, sau în intervenţii chirurgicale (se inactivează rapid).

Suspensia în resorbţie lentă (pitresin tanat, în oleu, 5 U.I./ml) mai puţin utilizată în prezent se administrează i.m.; produce ameliorări de durată, 1—4 zile; injecţiile se repetă la reapariţia simptomelor.

Datorită acţiunii vasopresoare, tratamentul este *contraindicat* în hipertensiuni arteriale şi în ateromatozele severe ale vîrstnicilor. Pentru acţiunea ocitocică este contraindicat în unele sarcini după luna a 5-a, în general recomandîndu-se reducerea dozelor la strictul necesar; DDAVP n-are efect ocitocic.

În scopul reducerii volumului urinar, asociat terapiei de substituţie, se mai recomandă reducerea sării şi a proteinelor din alimentaţie (nu în perioada de creştere).

În ultimii ani au fost introduse şi preparate nehormonale, a căror eficienţă apare numai în cazurile cu rezerve funcţionale ale sistemului neurosecretor. Tiazidele, în special clorotiazida (0,5—1 g/zi) şi hidroclorotiazida (0,05—0,1 g/zi), administrate în doze fracţionate, reduc poliuria insipidă, atît în forma idiopatică, cît şi în cea nefrogenă. Mecanismul de acţiune este insuficient elucidat. Tratamentul cu saluretice are unele inconveniente, induce hipokaliemie, hiperglicemie.

Sulfonilureele, de tipul clorpropamidei (doza medie 200 mg/zi, limitele între 100 şi 500 mg) sînt preparate efective pe cale orală. Ca mecanism de acţiune se sugerează activarea adenilciclazei şi sensibilizarea la valorile reduse ale ADH-ului. Inconvenientele sînt cele cunoscute: hipoglicemie, tulburări gastrointestinale; în tratament îndelungat sau la doze excesive induce fenomenele intoxicaţiei cu apă.

Clofibratul a dat rezultate variabile.

Se va face şi tratamentul etiologic în raport cu cauzele care au produs poliuria insipidă. În cazurile asociate insuficienţei adenohipofizare o atenţie deosebită trebuie acordată terapiei corticoide, care poate agrava diabetul, în special prin retenţie sodică; stimulează setea, dar nu şi secreţia adecvată de ADH.

11.1.2. SINDROMUL HIPERHIDROPEXIC

A fost sugerat în 1933 de C.I. Parhon, pe baza unor observaţii personale şi din literatură, ca datorit excesului de ADH endo- sau exogen.

Baze clinice. Caracteristicile sindromului, după Parhon, sînt: scăderea diurezei, creşterea densităţii urinare, scăderea setei, retenţie exagerată de apă, cu infiltraţia marcată a ţesuturilor, întîrziere în eliminarea apei ingerate.

Cazurile din literatură s-au acumulat în timp. Studiile au fost reluate după 20 de ani de Leaf şi colaboratorii, care au urmărit la om efectul preparatelor de vasopresină cu acţiune lentă şi au observat retenţie de lichide, creşterea în greutate, diureză sodică importantă, hiponatremie, valori normale ale ureei sanguine. Nu au semnalat prezenţa edemelor. Diureza sodică a fost explicată prin expansiunea volumului intra- şi extracelular şi inhibiţia secreţiei aldosteronice.

Baze etiopatogenice. Observaţii similare au fost făcute ulterior în cazurile cu secreţie excesivă spontană de ADH, sindrom numit de secreţie inadecvată de ADH, întrucît secreţia apare aberantă faţă de rolul homeostatic al hormonului, nefiind solicitată de factorii osmotici, volemici, nervoşi.

În prezent se admite că sindromul secreţiei inadecvate de ADH poate apare în circumstanţe variate ca: secreţie ectopică (cancere pulmonare, timice, pancreatice), în leziuni ale sistemului nervos central (meningoencefalice), în insuficienţa cardiacă congestivă, în unele tulburări endocrine (insuficienţă corticosuprarenală, tiroidiană), după unele medicamente (clorpropamidă, diuretice), sau poate fi idiopatic. Excesul de ADH nu a fost demonstrat în toate cazurile. Caracteristicile sindromului sînt: scăderea natremiei, osmolarităţii şi ureii sanguine, creşterea natriuriei şi a osmolarităţii urinare, volumul intravascular şi extravascular, ca şi filtrarea glomerulară fiind normale sau crescute.

Tratament. Nu există încă preparate specifice pentru inhibiţia secreţiei excesive de ADH. Hiponatremia este rezistentă la administrarea ClNa, eliminată prin însăşi expansiunea compartimentului intracelular. În hiponatremiile severe s-a propus inducerea diurezei cu furosemid şi corectarea pierderilor electrolitice. Indicaţia obişnuită este restricţia de lichide; în unele cazuri terapia cu ACTH sau corticosteroizi a produs ameliorări. În cazurile secundare se tratează afecţiunea care a generat sindromul.

11.2. SINDROAMELE ADENOHIPOFIZARE

Sistemul hipotalamoadenohipofizar este reprezentat de o componentă nervoasă — aria hipofizeotropă propusă de Halaz, şi o componentă endocrină — adenohipofiza. Aria hipofizeotropă ar include: parte din nucleul periventricular, preoptic (PO), ventro-medial (VM), inclusiv VM din hipotalamul bazal, nucleul arcuat (NA).

Adenohipofiza sintetizează hormoni cu acţiune directă: hormonul de creştere sau somatotrop (GH sau STH), prolactina (PRL), hormonul melanoforic (MSH) şi hormoni cu acţiune indirectă: corticotrop (ACTH), tireotrop (TSH) şi doi gonadotropi (FSH şi LH). Este cunoscută structura polipeptidică a GH, PRL, MSH şi ACTH, ultimii doi fiind obţinuţi pe cale sintetică. Structura glicoproteică a TSH, FSH şi LH este în studiu.

După datele mai recente, ACTH-ul aparţine unui grup mai larg de peptide, biologic active, corelate structural β-lipotropinei care apare ca precursor al acestor peptide numite şi opioid-cortine (ACTH, β-MSH, γ-lipotrop, β-endorphin, enkophalin). Important de semnalat că sinteze similare celor pituitare se produc şi în neuronii hipotalamici şi în alte zone ale creierului.

Hormonii hipotalamici hipofizeotropi care reglează activitatea adenohipofizei sînt parţial cunoscuţi. S-a realizat sinteza a doi factori stimulatori:

TRH — tripeptidă care stimulează secreţia TSH şi LHRH (GnRH) — decapeptidă care stimulează secreţia hormonilor gonadotropi, predominant a LH. Ceilalţi factori de stimulare — GHRF, CRF, MRF — sînt în cercetare. Dintre factorii inhibitori s-a realizat sinteza SRIH sau somatostatin (tetradecapeptid), care inhibă secreţia GH. Acţiunea hormonilor hipotalamici nu apare strict specifică; TRH stimulează şi secreţia PRL, iar somatostatina inhibă secreţia insulinei şi glucagonului.

În controlul secreţiei tropilor hipofizari se admit cel puţin două mecanisme: a) *feed-back*-ul umoral (sensibilitatea sistemului hipotalamoadenohipofizar la valorile circulante ale hormonilor periferici), mecanism care asigură controlul în condiţii de bază care include şi un feed-back scurt între hormonii pituitari şi hipotalamici şi b) nervos, important în ajustarea secreţiei hormonale în raport cu solicitările de mediu, şi un mecanism răspunzător de bioritmuri. Mecanismul de reglare a hormonilor adenohipofizari cu acţiune directă (GH, PRL, MSH) este mai puţin clar; este posibilă o reglare hipotalamică prin factori hipofizeotropi cu acţiune stimulatoare şi inhibitoare. Secreţia unor hormoni adenohipofizari este influenţată de unii factori plasmatici, care acţionează asupra chemoreceptorilor hipotalamici, cum sînt valorile plasmatice ale glucozei, ale acizilor graşi liberi, ale unor aminoacizi.

Hormonul de creştere are acţiuni majore asupra metabolismului proteic, stimulează transportul de aminoacizi şi sinteza de proteine. Acţiunea asupra cartilajului de creştere, predominant condroplazică, este mediată prin factori plasmatici, „somatomedine", sintetizate de ficat sub acţiunea GH. De fapt ele constituie un grup, unele cu acţiune asupra cartilagiului de creştere (SM A_1, SM A_2, SM C) altele cu acţiune anabolică similară insulinei (IGF_1, IGF_2). Alte acţiuni ale GH: inhibă transportul glucozei în ţesuturi şi creşte rezistenţa la insulină, inhibă lipogeneza şi creşte lipoliza, pozitivează balanţa Ca, P, Mg, Na, K, Cl, probabil secundar efectului asupra creşterii. Prin aceste acţiuni reduce utilizarea proteinelor şi glucozei ca surse de energie; prin acţiunea lipolitică favorizează utilizarea acizilor graşi.

Prolactina iniţiază şi menţine secreţia lactată; *in vivo*, nu *in vitro* are efect morfogenetic asupra glandei mamare, unele observaţii sugerînd şi o acţiune luteotropă. Secreţia de prolactină este stimulată de stress-ul fizic sau emoţional. Eliberarea este controlată de sistemul dopaminergic (DA), medicamentele care blochează receptorii dopaminergici: clorpromazina, haloperidolul, metoclorpramida, sau care produc depleţie de DA ca α-metil Dopa, rezerpina, cresc valorile de secreţie ale PRL pe cînd agoniştii de tipul bromocriptinei sau substanţe care favorizează sinteza ca l-Dopa inhibă secreţia lactată. Probabil că sînt şi alte mecanisme — estrogenii în doze mari (sarcină) ca şi suptul favorizează secreţia PRL.

ACTH, TSH şi hormonii gonadotropi acţionează prin organele endocrine periferice, primii doi avînd şi unele acţiuni directe.

Metodele moderne în investigarea funcţiei adenohipofizare permit dozarea radioimunologică a GH, PRL, ACTH, TSH şi hormonilor gonadotropi. Valoarea secreţiei tropilor hipofizari se poate aprecia prin utilizarea hormonilor hipofizeotropi (TRH, LHRH), iar a rezervelor hipofizare prin blocarea sintezei hormonului periferic (proba la Metopyron pentru ACTH). Aceste investigaţii vor fi prezentate la capitolele respective (tiroidă, corticosuprarenale, gonade).

Secreţia bazată pe GH este dificil de apreciat, avînd în vedere valorile mici (1—5 ng/ml) şi fluctuaţiile mari în funcţie de alimentaţie, efort, stress (pînă la 25 ng/ml). Se poate doza după primele două ore de somn, cînd valorile de secreţie sînt maximale, dar în mod curent sînt utilizate teste dinamice de stimulare sau inhibiţie. Întrucît factorul hipofizeotrop (GHRF sau SRF) nu a fost sintetizat , sînt utilizate metode indirecte. *Teste stimulatorii*: proba la insulină: dozarea de GH se face înainte şi la 30, 60 şi 90 de minute după administrarea i.v. a insulinei, 0,1—0,15 U/kilocorp; normal creşte > 25 ng/ml. Se mai poate utiliza tolbutamida, unii acizi aminaţi, ca arginina (glicocol în Institutul de endocrinologie), glucagonul, l-dopa sau efortul standard. Testele inhibitorii sînt utilizate în cazurile cu exces de GH; cel mai obişnuit este încărcarea la glucoză, în care GH se dozează înainte şi la două ore după administrarea orală a 50 g glucoză. La normal şi în creşteri funcţionale se produce inhibiţie, nu însă şi în tumori. Recent s-a introdus proba la SRIH. În evaluarea secreţiei GH se pot cerceta efectele metabolice, retenţia de azot, testul toleranţei la glucoză (TTG), fosfatemia.

În evaluarea secreţiei prolactinei (PRL) sînt utilizate de asemeni variate tehnici. Valorile bazale sînt de cca 15 ng/ml, la femei ceva mai mari. Cel mai utilizat test este stimularea cu TRH (500 µg i.v.) care determină dublarea cifrelor bazale. Se mai utilizează testul la fenothiazine, clorpromazină 25 mgr. i.m. Valori crescute se pot întîlni în amenorea cu galactoree, cu sau fără adenom sau microadenom hipofizar, dar şi în unele tumori mari (aşa zise adenoame cromofobe). În cazurile cu valori bazale mari, se utilizează testul de inhibiţie la bromoergocriptină.

Tulburările funcţiei adenohipofizare sînt de tipul hipo- sau hiperfuncţional. Ca particularităţi menţionăm faptul că secreţiile hormonale pot fi interesate global, parţial sau disociat. Insuficienţa globală adenohipofizară realizează panhipopituitarismul; insuficienţele parţiale pot fi limitate şi la un singur hormon. Hiperfuncţiile sînt datorite secreţiei excesive a unui hormon, activitatea celorlalţi fiind variabil interesată: scăzută, crescută sau normală.

Tumorile hipofizare reprezintă un capitol distinct al patologiei hipofizare, simptomatologia tumorală asociindu-se tulburărilor hormonale. Întrucît se întîlnesc atît în hipo- cît şi în hiperfuncţiile hipofizare, se va începe cu acest capitol.

11.2.1. TUMORILE HIPOFIZARE

Sînt unele din cele mai frecvente tumori intracraniene, incidenţa variind după statistici, între 5 şi 18%. Obişnuit sînt adenoame benigne, după statistica clinicii de neurochirurgie, incidenţa tumorilor maligne fiind de 5,3%.

Tumorile hipofizare pot fi grupate în intra- şi supraselare. Tumorile intraselare rămîn în acest stadiu, lărgind şaua turcească şi subţiindu-i pereţii, sau evoluează extraselar în oricare din direcţii, după gradul de malignitate rămînînd încapsulate sau invadînd ţesuturile învecinate. Expansiunile superioare pot comprima sistemul chiasmatic şi produce tulburări vizuale; retrochiasmatic se pot însoţi de hipertensiune intracraniană; cele inferioare — intrasfenoidale — nu dau obişnuit tulburări, expansiunile laterale spre sinusul cavernos sau cele anterioare intraorbitare sînt rare. Unele tumori pot invada vasele sanguine învecinate producînd tromboze sau hemoragii. Interesarea vasculară poate produce infarct tumoral, sau degenerescență chistică. Hemoragia intratumorală, „apoplexia pituitară" (rară), se caracterizează prin cefalee severă, hipotermie, agravarea tulburărilor vizuale.

Tumorile hipofizare supraselare sînt craniofaringioamele sau adamantinoamele, care se dezvoltă pe seama țesutului restant din perioada organogenezei (punga lui Ratke); se pot dezvolta și intraselar.

Din punct de vedere funcțional, tumorile pituitare au fost grupate în două categorii: secretante și nesecretante. Primele se dezvoltă din celule cromofile considerate ca secretante, cu exces de GH, de PRL, de ACTH. Adenoamele cu exces de TSH sînt rare, cele cu hormoni gonadotropi, în discuție. Tumorile nesecretante, considerate în trecut ca fiind formate din celule cromofobe, sînt cele mai frecvente (75,7% în statisticile clinicii de neurochirurgie) și predomină la adult. Se însoțesc de alterări parțiale sau globale ale secreției hormonilor pituitari. Cercetări din ultimii ani au demonstrat că tumorile pituitare nesecretante au deseori secreția de PRL în exces. Unele tumori sînt mixte, cu țesut secretant și nesecretant, ceea ce ar explica discrepanțele dintre volumul tumorii și secreția hormonală.

Diagnosticul tumorilor hipofizare se face prin examenul radiologic al șeii turcești, completat la nevoie cu politomografia, tomografia axială computerizată. Pneumoencefalografia a arătat că unele șei lărgite nu conțin tumori ci lichid cefalorahidian, datorit expansiunii spațiului subarahnoidian. Țesutul glandular este aplatizat sau distorsionat, șaua turcească apare goală.

În cazurile în care diagnosticul de adenom este nesigur, Guiot și colab. preconizează angiografia vertebrală sau carotidiană iar mai recent scintigrafia. Diagnosticul radiologic al tumorii trebuie completat cu examenul neurologic și oftalmologic. Funcția pituitarei se apreciază prin examen clinic și paraclinic.

Diagnosticul adenoamelor hipofizare în stadiul I este deseori dificil. Funcțional pot fi asimptomatice sau simptomatice. Primele sînt descoperite incidental și după observațiile necropsice pe cazuri neselecționate, incidența este mai mare decît a celor semnalate clinic. Semnificația lor patologică este neclară. În ceea ce privește adenoamele simptomatice, datele recente sugerează că ar putea fi procese primare sau secundare unei tulburări în mecanismul de control, tulburări în secreția hipofizeotropă, sau deficiența organului endocrin periferic. Formele secundare — probabil hiperplazice (inițial dependente hormonal) — pot evolua spre forme adenomatoase autonome. În viitor va fi necesară introducerea probelor dinamice pentru diferențierea formelor dependente de cele autonome.

Tratament. În tumorile mici, mai ales asimptomatice, este indicat un timp de observație, cu control la 6—12 luni. În observațiile noastre sînt cazuri, sub control de peste 10 ani, fără semne de evoluție. Expectativa este indicată și în unele cazuri cu adenoame simptomatice care sugerează o tulburare a mecanismului de control, care ar putea fi corectată hormonal.

În terapia tumorilor hipofizare sînt aplicate două metode: a) iradierea externă sau internă și b) extirparea chirurgicală, alegerea metodei fiind determinată în primul rînd de evoluția sindromului tumoral și în al doilea de evoluția celui endocrin.

Roentgenterapia este indicată în tumorile secretante, sau nesecretante intraselare (stadiul I) incipiente, ori cu evoluție lentă. Localizarea stereotaxică a redus cîmpul iradiat și a permis utilizarea dozelor mari, 12 000—

15 000 r la suprafață, ceea ce ar corespunde cu circa 1/3 iradiere profundă. Tratamentul poate fi repetat la nevoie. Complicațiile semnalate sînt: hemoragii intratumorale, exacerbări evolutive; nu sînt suficiente date privind eventualitatea unor complicații neurologice tardive.

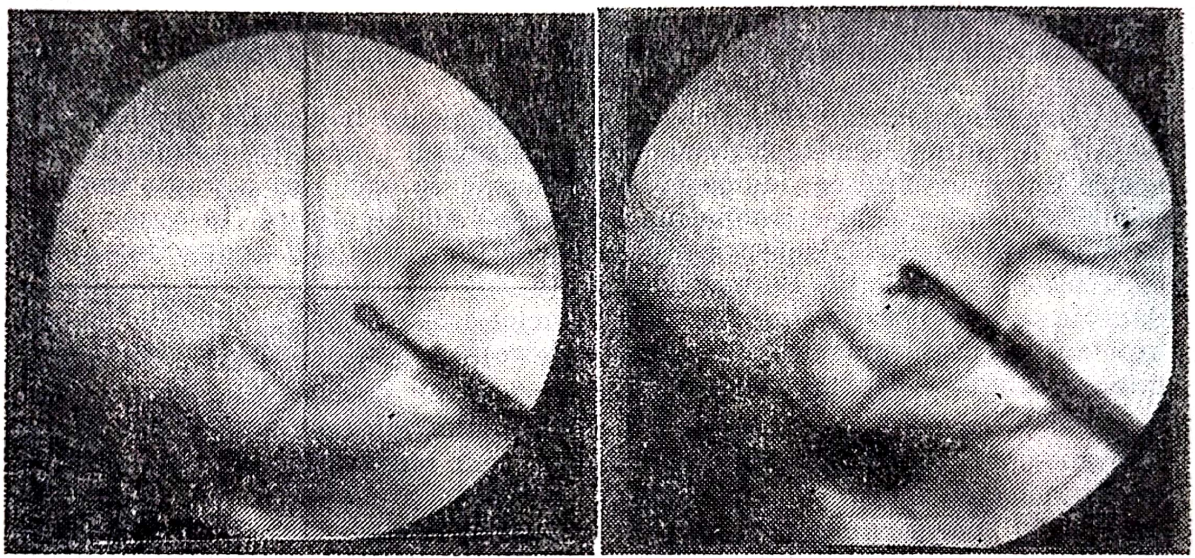


Fig. 11.7. — Introducerea granulelor radioactive în fosa pituitară după perforarea peretelui sfenoid

Iradierea internă (hipofizeoliza) prin aplicarea implantelor de aur^{198}, yttrium^{90}, stronțiu este indicată în tumorile mici (stadiul I) secretante, prin iradierea locală distrugîndu-se în special țesutul tumoral hiperactiv. Aplicarea se face pe cale transsfenoidală (fig. 11.7). Metoda este contraindicată în infecțiile aparatului respirator. Inconveniente: iradierile puternice pot produce insuficiență pituitară (25%), leziuni ale zonelor învecinate (chiasma optică), precum și alte complicații ca rinoreea, meningita cerebrospinală (13%) și infecțiile locale (12%). Iradierea cu particule grele, protoni și neutroni este limitată, necesită centre speciale (ciclotron).

Tratamentul chirurgical este indicat în toate cazurile în care tumoarea produce fenomene de compresiune sau invadează țesuturile învecinate (stadiul II și III).

Calea transsfenoidală (introdusă de Guiot și colab.) evită contactul direct al instrumentelor chirurgicale cu zonele nervoase învecinate. Este indicată în tumorile încapsulate, cu evoluție inferioară, dar și cu evoluție superioară, dacă sînt încapsulate, relativ mici și nu au strangulări care ar constitui un obstacol la chiuretare. Este utilizată în special în adenoamele cromofobe și prolactinoame.

Calea transfrontală este folosită în toate cazurile evolutive. Din cercetările clinicii de neurochirurgie București, intervenția trebuie realizată cel mai tîrziu în stadiul II (compresiuni pe chiasmă), în stadiul II—III și III (invadant), mortalitatea operatorie fiind mare (37,7% și 56,8%, față de 4,6% în stadiul II). Criochirurgia este mai puțin introdusă.

Aplicarea roentgenterapiei postoperatorii și a substituției hormonale evită recidivele tumorale și corectează deficitele endocrine. În apoplexia pituitară este indicat tratamentul chirurgical de urgență.

11.2.2. INSUFICIENȚA ADENOHIPOFIZARĂ

11.2.2.1. INSUFICIENȚA ADENOHIPOFIZARĂ ÎN COPILĂRIE (nanismul pituitar)

Baze etiopatogenice. Insuficiența pituitară poate fi globală sau limitată la GH. În prima formă, etiologia de multe ori nu poate fi determinată; în aceste forme de nanism „idiopatic" nu sînt excluse tulburări intrauterine sau perinatale, care pot afecta zona hipofizeotropă sau hipofizară. În rare cazuri, cu incidență familială, defectul este neclar. Alte cazuri sînt congenitale, asociate altor malformații. Formele dobîndite sînt datorite tumorilor hipofizare dezvoltate pe resturi embrionare, adenoamelor cromofobe sau tumorilor extrahipofizare, granuloamelor (reticuloendotelioze), proceselor infecțioase (meningite, encefalite), toxice, traumatismelor.

Defectele izolate sînt considerate a fi genetice, deși nu sînt excluse forme sporadice, dobîndite. Cele genetice sînt de mai multe tipuri: a) cu valorile radioimunologice ale GH scăzute; b) cu prezența probabilă a unor fragmente de GH cu acțiune anabolică redusă; c) cu GH normal, dar cu receptivitate tisulară scăzută, posibil prin defect în sinteza factorului mediator, al somatomedinei.

În insuficiența GH creșterea se oprește, *turnover*-ul colagenului osos scade, la fel transportul de aminoacizi; hipoglicemia, ca și sensibilitatea la insulină, sînt în mod obișnuit prezente.

Baze clinice și paraclinice. În formele intrauterine, înălțimea și greutatea la naștere sînt obișnuit normale, rareori subnormale. Creșterea liniară este înceată, devierile de la normal se observă în primele luni, devin evidente în primii doi ani, cînd viteza de creștere este maximă. Scheletul este gracil, dezvoltarea feței mai mică, membrele sînt proporționate trunchiului, extremitățile sînt mici (acromicrie). Inteligența este în limitele normalului, sau cu grade variate de deficiență. Fenomenele de hipotiroidie sînt obișnuit moderate, insuficiența corticosuprarenală este relativ rară. În epoca pubertății organele sexuale nu se dezvoltă, nu apar caracterele sexuale secundare (infantilism sexual). În insuficiența tardivă, în cursul copilăriei, fenomenele majore sînt asemănătoare: tulburări de creștere, deficit predominent tirogonadic.

Diagnosticul nanismului hipofizar este uneori dificil. Cercetarea funcției hipofizare se apreciază după metodele menționate, dozarea GH înainte și după stimulare. În unele hipotrofii staturale răspunsul la variații stimuli poate fi disociat. Se cercetează de asemenea activitatea TSH și ACTH.

Severitatea tulburărilor de creștere se apreciază prin vîrsta înălțimii, raportată la vîrsta osoasă și vîrsta cronologică. Examenele radiologice precizează prezența leziunilor în zona hipotalamohipofizară (tumori, calcifieri supraselare). Deseori dimensiunile șeii turcești sînt mici, sau raportate la craniu, subnormale. Se cercetează și alte cauze locale sau generale, care pot interesa această zonă.

Tratament. Tratamentul hormonal este substitutiv. Dintre hormonii hipofizari este substituit numai GH; tratamentul cu tropi hipofizari (TSH, ACTH, gonadotropi) fiind mai dificil de aplicat, se preferă tratamentul cu hormoni periferici (tiroidieni, steroizi corticosuprarenali, sexuali).

Hormonul de creştere se administrează numai în nanismele hipofizare. Avînd în vedere diferenţele biologice şi imunologice legate de specie, se utilizează hormonul extras din hipofizele umane (HGH), preparat în ţară numai la Institutul de endocrinologie. Doza iniţială este de 6 mg săptămînal; poate fi mărită pînă la 12 mg, ceea ce ar reprezenta cantitatea adecvată substituirii (1 mg conţine 0,9—1,8 U.I.). Observaţii recente arată eficienţa terapeutică chiar la doze mai mici. Administrarea se face i.m. de trei ori pe săptămînă; observaţiile nu arată însă deosebiri semnificative între administrarea zilnică, la două zile, sau săptămînal. În cele mai multe cazuri de nanism hipofizar, vîrsta înălţimii este mai mică faţă de vîrsta osoasă, mai rar situaţia este inversă. Din aceste motive epoca la care începe tratamentul are importanţă deosebită, decalajul faţă de normal crescînd cu vîrsta. Recuperarea se face îndeosebi în primele luni de tratament, valoarea creşterii fiind de 2—5 ori faţă de perioada pre- sau posttratament. Ulterior, ritmul creşterii este în limita valorilor normale pentru perioada de vîrstă respectivă. Pentru atingerea unei înălţimi acceptabile, tratamentul trebuie continuat cîţiva ani.

Rezultate mediocre au fost obţinute în aplicările tardive cu rezerve reduse ale cartilajului de creştere, în administrări neregulate (deşi se admite tratamentul discontinuu) sau în cazurile cu regim caloric inadecvat. În raport cu puritatea preparatelor de HGH pot apare anticorpi. Un număr redus de cazuri dezvoltă valori crescute de anticorpi; la majoritatea cazurilor, valorile sînt scăzute şi nu par să interfereze cu activitatea biologică a hormonului.

Steroizii anabolici de tipul metiltestosteronului, metandienolului (Naposin, Dianabol), nandrolonului sau fluoromestranolului în doze de 0,04 mg/kilocorp, stimulează creşterea liniară, dar spre deosebire de HGH, stimulează şi osteogeneza, acţionînd şi asupra receptorilor specifici androgenilor, dezvoltarea perilor pubieni fiind concomitentă cu avansarea vîrstei osoase. Steroizii anabolici se aplică numai în cazurile cu vîrsta osoasă cel puţin cu un an sub vîrsta înălţimii. Administrarea este discontinuă, cu pauze de 6 luni, maturarea osoasă continuîndu-se şi după întreruperea tratamentului.

În cazurile cu insuficienţe tiroidiene sau corticosuprarenale se administrează tratamentul respectiv. Aplicarea hormonilor tiroidieni şi corticosuprarenali necesită de asemenea control periodic, ambii acţionînd direct şi indirect asupra cartilajelor de creştere, hormonii tiroidieni stimulînd osteogeneza, cortizolul reducînd procesele anabolice şi interferînd transportul de Ca şi activitatea SM. Tratamentul infantilismului sexual se începe numai după terminarea creşterii, hormonii sexuali activînd de asemenea osteogeneza.

11.2.2.2. INSUFICIENŢA HIPOFIZARĂ A ADULTULUI

Baze etiopatogenice. Sindromul poate fi produs de orice leziune care interesează aria hipotalamohipofizară şi determină tulburări în secreţia hormonilor hipofizari sau hipofizeotropi: tumori hipofizare sau extrahipofizare (primare sau metastatice), granuloame infecţioase şi neinfecţioase, leziuni vasculare, traumatice, iatrogene.

Insuficienţa poate fi totală (panhipopituitarism) sau parţială. Insuficienţele izolate, cu excepţia celei gonadotrope şi tireotrope sînt rare.

Din nenumăratele forme de hipopituitarism prezentăm pe cele mai importante.

Insuficienţa posthipofizectomie. Hipofizectomia aplicată în scop terapeutic, sau hipofizeoliza prin unele procedee de iradiere locală, realizează cvasi-experimental panhipopituitarismul la om. Panhipopituitarismul postoperator netratat este incompatibil cu supravieţuirea, spre deosebire de hipopituitarismul spontan, în care resturile de ţesut secretor permit (chiar fără tratament) o supravieţuire îndelungată.

În sindromul posthipofizectomie fenomenele de insuficienţă corticosuprarenală apar timpuriu, în primele două săptămîni. Insuficienţa este predominant cortizolică, secreţia aldosteronică fiind menţinută şi prin alte mecanisme. Insuficienţa tiroidiană apare mai tîrziu (după primele două luni) existînd rezerve hormonale tiroidiene. Insuficienţa gonadică de asemenea se instalează progresiv; diabetul insipid tranzitoriu, rar permanent, este deoseori întîlnit.

Necroza pituitară post-partum. A fost semnalată de Glinski în 1913 şi un an mai tîrziu inclusă de Simmonds între cauzele care determină caşexia hipofizară; este izolată ca entitate clinică de Sheehan în 1937.

Şocul hemoragic *post-partum* pare a fi cauza majoră. Ca mecanism s-a sugerat spasmul arteriolelor care suplează ariile hipotalamice din care derivă venele sistemului portal.

Semnele insuficienţei pituitare apar treptat, de-a lungul anilor. Manifestările imediate sînt: agalactia cu involuţia glandelor mamare, urmată de involuţia tractului genital şi a caracterelor sexuale secundare (căderea perilor axilari şi pubieni, decolorarea areolelor mamare). Menstrele nu mai revin. În timp apar şi alte fenomene: decolorarea tegumentelor şi descreşterea capacităţii de pigmentare prin scăderea pigmentului melanic, fenomene de hipotiroidism, tegumente uscate şi infiltrate, sensibilitate la frig, torpoare, adinamie. Fluctuaţiile glicemiei determină manifestări clinice polimorfe, unele datorate neuroglicopeniei, hipoglicemia fiind şi cauza majoră a comei panhipopituitare. Caşexia este mai rar întîlnită.

Tumorile hipofizare nesecretante. Simptomele sînt în funcţie de gradul de distrugere a ţesutului secretor; unele tumori sînt asimptomatice. Hipogonadismul este cel mai frecvent întîlnit (în 3/4 din cazuri), la majoritatea fiind primul semn al insuficienţei pituitare. Hipotiroidismul este prezent aproape cu aceeaşi frecvenţă. În funcţie de volumul tumorii apar fenomenele oculare şi neurologice menţionate.

În hipopituitarismul datorit altor cauze, simptomatologia este variată, în raport cu factorii care au produs sindromul (tumori primare sau metastatice, boli de sistem, infecţioase, traumatisme craniene).

Diagnosticul hipopituitarismului la adult se face prin examenele hormonale şi biochimice, care pun în evidenţă severitatea insuficienţei hormonale (gonadică, tiroidiană, corticosuprarenală). Examenul radiologic al regiunii selare şi supraselare, completat cu examenul oftalmologic şi neurologic, precizează leziunile locale; examenele complementare sînt necesare în cazul suspiciunii unei boli de sistem sau infecţioase.

Tratament. Se tratează insuficienţa corticosuprarenală, tiroidiană şi gonadică. Tratamentul este substitutiv. Pentru insuficienţa corticosuprarenală doza de substituţie este mică, între 15 şi 25 mg acetat de cortizon/24 ore, doza echivalentă secreţiei normale. Este aplicat în două reprize, 10–15 mg înainte de micul dejun, 5–10 mg înainte de cină. În cazul apariţiei unor stări febrile, tulburări gastrointestinale, necesităţii unei intervenţii chirurgicale sau orice alt stress, dozele sînt crescute de 5—10 ori, aceste doze reprezentînd cu aproximaţie capacitatea de secreţie a corticosuprarenalei normale în condiţii de stimulare maximă. În formele de origine hipotalamohipofizară, funcţia mineraloregulatorie fiind parţial interesată, tratamentul cu mineraloregulatori sau asocierea de ClNa nu este necesară, dacă regimul are conţinut normal în sare. Din aceleaşi motive, în lipsa cortizonului se poate aplica Δ_1-cortizon sau cortizol (prednison sau prednisolon) în doze de 5—10 mg/zi, crescute în condiţii de stress. Tratamentul cu mineraloregulatori se adaugă în cazul unei hipotensiuni arteriale accentuate, DOCA (Mincortid) 5—10 mg i.m. de două ori pe săptămînă, sau 9 α-fluorocortizol, tablete a 0,1 mg.

Tratamentul tiroidian se aplică în doze progresive, se începe cu 15—30 mg extract tiroidian, sau 10 µg l-tiroxină, sau 5 µg T_3 (Tiroton); dozele se măresc treptat, pînă la cele adecvate tratamentului de substituţie.

Hormonii sexuali se administrează oral, sublingual sau în depozit. La bărbaţi, sublingual metiltestosteron 20—30 mg/zi, oral fluoximesteron 10—15 mg/zi; la adulţii tineri se poate administra testosteron în depozit (Testolent) 100 mg la 15—30 zile. La femei Dietilstilbestrol 0,5—1 mg/zi, 20 de zile pe lună, Etinilestradiol 0,02—0,5 mg/zi, sau estrogeni conjugaţi (tip Premarin), 1,25 mg/zi pe aceleaşi perioade. Estrogenii în depozit (Estrolent) sînt indicaţi la adulte tinere pentru corectarea atrofiei tractului genital. La adulte vîrstnice, dozele moderate de estrogeni previn osteoporoza. Tratamentele cu estrogeni se aplică sub control ginecologic periodic. Tratamentul cu hormoni gonadotropi este indicat în insuficienţele parţiale, cînd se urmăreşte obţinerea unei sarcini.

Tratamentele hormonale de substituţie se aplică şi în funcţie de insuficienţa pituitară globală (panhipopituitarism), sau parţială.

În insuficienţa posthipofizectomie tratamentul de substituţie corticosuprarenal este esenţial pentru supravieţuire. Dozele postchirurgicale sînt mari şi se scad treptat pînă la cele de substituţie. Se adaugă ulterior tratamentul tiroidian în doze progresive. Tratamentul cu hormoni sexuali se asociază dacă nu sînt contraindicaţii (hipofizectomii pentru cancer mamar diseminat).

În insuficienţa pituitară post-partum evoluţia este cronică, progresivă, şi pacientele consultă obişnuit după trecerea unui număr de ani, cînd necesită tratamentul de substituţie complet: suprarenotiroovarian. În cazurile mai puţin severe, menstre neregulate pot reveni spontan, o nouă sarcină putînd ameliora hipopituitarismul.

În tumorile hipofizare nesecretante indicaţia iradierii sau intervenţiei chirurgicale este în funcţie de evoluţia tumorală. Recuperarea după terapia chirurgicală este corelată vechimii şi severităţii leziunilor determinate de tumoare; leziunile nervoase, ca şi cele optice, pot retroceda în cazurile recente, leziunile endocrine, în special insuficienţa gonadotropă, este uneori ireversibilă şi necesită tratament substitutiv.

În raport cu alte cauze care au produs insuficienţa pituitară se aplică tratamentul etiologic respectiv.

Tratamentul comei panhipopituitare. Urmăreşte combaterea urgentă a hipoglicemiei, hipotermiei şi insuficienţelor glandulare periferice majore (corticosuprarenală şi tiroidiană).

Cortizonul este medicaţia de bază pentru combaterea hipoglicemiei, a edemului cerebral şi pentru corectarea tulburărilor hidroelectrolitice şi hiperhidratării celulare. Se aplică perfuzii cu 400—500 ml glucoză 5% + Hidrocortizon hemisuccinat 100 mg la 8 ore şi i.m. cortizon acetat 50 mg la aceleaşi intervale, pînă la reechilibrare. Se continuă cu administrarea i.m. a corticosteroizilor, dozele scăzîndu-se treptat pînă la cele de substituţie. Substituţia tiroidiană se aplică după instituirea corticoterapiei. Triiodtironina (Tiroton), 5—10 µg, în perfuzii lente de 8 ore, este mai bine tolerată decît în coma mixedematoasă, în care este prezentă ischemia coronariană, dar leziuni vasculare pot fi prezente şi în hipopituitarismul cu insuficienţă tiroidiană accentuată şi evoluţie îndelungată. Pentru combaterea hipotermiei bolnavii sînt ţinuţi în cameră caldă, acoperiţi cu pături; nu este recomandată încălzirea externă excesivă, pentru a nu produce vasodilataţie periferică. În hipertermii se adaugă medicaţia specifică pentru combaterea factorilor infecţioşi.

11.2.3. SINDROAMELE HIPOFIZARE HIPERFUNCŢIONALE

Baze etiopatogenice. Aceste sindroame sînt datorite secreţiei excesive a unui hormon adenohipofizar, secreţia celorlalţi fiind variabil interesată, scăzută, crescută sau normală. Excesul este datorit unei leziuni primare ale adenohipofizei (obişnuit tumorală), după ultimele cercetări fiind posibilă şi o hiperplazie secundară dereglării secreţiei hormonilor hipofizeotropi. Excesul unor hormoni adenohipofizari poate proveni şi din secreţii ectopice.

În hipersecreţiile hormonilor adenohipofizari cu acţiune directă (hormonul de creştere, prolactina), simptomatologia reflectă activitatea crescută a acestor hormoni; în hipersecreţiile hormonilor cu acţiune indirectă, tropică, simptomatologia reflectă excesul hormonilor periferici, corticosuprarenali, tiroidieni.

11.2.3.1. ACROMEGALIA ŞI GIGANTISMUL

Incidenţa este rară înainte de pubertate, cînd poate lua forma de gigantism sau gigantism-acromegalie, mai frecvent între decadele a treia şi a cincea. Debutează insidios şi are evoluţie variabilă: rapidă şi severă, lentă şi progresivă, sau cu oprire spontană în evoluţie. În unele cazuri proliferarea tisulară periferică se poate opri chiar în prezenţa valorilor hormonale încă crescute, din observaţiile noastre în carenţa insulinică (diabet pancreatizat).

Baze clinice. Manifestările acromegaliei pot fi grupate în două categorii:

a) *Semnele hormonale:* modificările scheletice, îngroşarea calotei, prognatism, creşterea extremităţilor (acromegalie) şi ale ţesuturilor moi, îngroşarea tegumentelor, creşterea activităţii glandelor sudoripare şi sebacee, proliferări conjunctive (fibroză interstiţială miocardică, fibroze perivasculare), visceromegalie, tulburări metabolice, în special anomalii ale metabolismului glucidic, iniţial toleranţa la glucide este scăzută în cazurile cu evoluţie îndelungată, diabet insulinodependent însoţit sau nu de dislipemie.

Pot fi asociate tulburări în secreţia altor hormoni hipofizari, cea mai frecventă fiind insuficienţa gonadotropă, sau exces de prolactină cu galactoree; secreţiile TSH şi ACTH sînt variabil interesate.

b) *Semnele tumorale* sînt caracteristice: cefalee, tulburări vizuale obişnuit hemianopsie bitemporală, manifestări neurologice în raport cu expansiunea tumorală.

Diagnosticul se face prin examenul clinic şi examenele hormonale, care informează asupra secreţiei GH şi a celorlalţi hormoni adenohipofizari. Valorile GH sînt crescute, 20—250 ng/ml şi nu sînt supresibile la încărcarea cu glucoză. Se mai cercetează TTG, valorile insulinemiei pentru a preciza interesarea β-celulelor (faza compensatorie sau de epuizare), valorile calcemiei, fosfatemiei. Examenul radiologic al regiunii selare, examenul oftalmologic şi neurologic informează asupra prezenţei tumorii şi expansiunii ei.

Tratament. Se urmăreşte oprirea cît mai precoce a secreţiei excesive de GH. În stadiile iniţiale poate fi recomandată roentgenterapia, dar rezultatele inconstante şi frecvenţa recidivelor a determinat introducerea metodelor de iradiere internă cu yttrium, aur, stronţiu. Intervenţia chirurgicală are indicaţii majore în stadiul II şi III tumoral (vezi tratamentul tumorilor hipofizare).

Independent de metoda utilizată, rezultatele cele mai bune se obţin în intervenţiile în faza precoce — metabolic reversibilă —, complicaţiile cardiovasculare fiind o cauză a mortalităţii (24% din cazuri).

În perioada postiradiere sau postchirurgicală se aplică tratament hormonal de substituţie, în funcţie de activitatea pituitară (corticosuprarenal, tiroidian, gonadic). Tratamentul cu SRIH în formele incipiente este în cercetare.

11.2.3.2. ADENOAME CU SECREŢIE DE PROLACTINĂ

Prezenţa tumorilor hipofizare în cazurile cu galactoree spontană a fost semnalată de Forbes şi Albright. Se întîlnesc şi în unele cazuri cu secreţii lactate prelungite *post-partum*. Simptomatologia este caracteristică: galactoree şi amenoree secundară inhibiţiei gonadotrope sau numai amenoree. Adenoame cu secreţie de prolactină au fost semnalate şi la bărbaţi cu hipogonadism, ginecomastie, cu sau fără secreţie lactată.

Introducerea tratamentului medical în hiperprolactinemii cu sau fără adenom hipofizar este de dată recentă. Bromocriptina (2 Br α-ergocriptin mesilat), agonist al Dopaminei acţionează atît la nivelul celulelor prolactinice, cît şi la nivelul neuronilor tubero-infundibulari. Inhibă secreţia PRL, avînd şi acţiune antitumorală, normalizează secreţia gonadotropă şi restaurează efectul ei la nivelul gonadelor. Rezultatele spectaculare, obţinute prin această terapie, în special efectul antitumoral cu apariţia aspectului de „empty sella turcica“, au determinat pe mulţi autori să îl prefere tratamentelor radicale (iradiere sau chirurgical). Date mai recente (Thorner şi colab.) arată însă că la oprirea terapiei, de cca un an, cu bromocriptină, secreţia PRL creşte chiar de la 48 ore, iar la 13 zile tumora se reface cu extensie supraselară, deşi în timpul tratamentului cu bromcriptină aspectul radiologic arăta o parţială „empty sella turcica“. Valorile PRL serice s-au redus la reluarea tratamentului cu bromocriptină. Observaţiile demonstrează că efectele tratamentului medical nu se menţin după întrerupere şi cel puţin în cazurile tumorale trebuie asociată terapia radicală, intervenţia chirurgicală transsfenoidală sau iradiere.

11.2.3.3. ADENOAME CU SECREŢIE CORTICOTROPĂ ŞI MELANOFORICĂ

(Vezi sindroamele corticosuprarenale)

11.3. SINDROAMELE TIROIDIENE

Baze fiziologice şi fiziopatologice. Glanda tiroidă are două funcţii importante: sinteza unei proteine specifice — tiroglobulina (TG) după informaţia genetică şi acumularea de iod anorganic, necesar pentru iodarea tirosililor din această proteină (proces enzimatic). TG sintetizată de celulele tiroidiene este depozitată în lumenul folicular sub formă de agregate. Sinteza hormonilor tiroidieni (HT) necesită prezenţa iodului. Glanda tiroidă captează iodul anorganic din circulaţie (circa 100—200 μg/zi), îl oxidează şi îl difuzează rapid în lumen, unde este incorporat în tirosilii de la suprafaţa tiroglobulinei. Sînt sintetizate astfel iodotirozinele, mono- şi diiodtirozinele (MIT şi DIT). Acestea, printr-un mecanism de cuplare, parţial elucidat, formează iodotironinele biologic active: MIT + DIT = triiodtironina (T_3), DIT + DIT = tetraiodtironina sau tiroxina (T_4 sau T_x). Procesul de organificare a iodului este catalizat de variate peroxidaze.

Eliberarea HT se face prin celulele tiroidiene, agregatele de tiroglobulină sînt preluate din lumen printr-un proces de endocitoză şi degradate intracelular de enzimele lizozomale. Sînt eliberate iodotirozinele şi iodotironinele, primele (MIT şi DIT) sînt dehalogenate, iodul reintrînd în circuitul tiroidian, iar iodotironinele (T_3 şi T_4) sînt eliberate în circulaţie.

Valoarea secreţiei HT este evaluată la aproximativ 60 μg/24 ore, raportul T_4/T_3 fiind 1/4—1/5. Valorile T_3 circulante sînt mai mari, T_3 extratiroidian provenind şi din conversiune periferică a T_4 în T_3.

Anomalii de sinteză, dishormonogeneze, cu caracter familial, interesează diversele etape ale sintezei sau eliberării: a) defecte de captare a iodului; b) de organificare (formare de iodotirozine); c) de cuplare a iodotirozinelor în iodotironine; d) de dehalogenare; e) sinteze de proteine anormale; f) defectele asociate.

În circulaţie, cca 75% din HT se asociază specific unor globuline cu afinitate pentru HT (TBG) şi nespecific altor proteine plasmatice, prealbumine şi albumine, o mică fracţiune liberă 0,5% fiind biologic activă. Valoarea TBG şi capacitatea de legare poate fi influenţată de factori variaţi hormonali şi nehormonali; astfel creşte sub acţiunea estrogenilor, în graviditate sau după contraceptive. Unele anomalii sînt genetice.

HT stimulează consumul total de O_2, după tiroidectomie acesta scăzînd cu 40%. Mecanismul de acţiune al HT apare complex. Efectele observate la doze suprafiziologice sugerează o acţiune la nivelul mitocondriilor, cu afectarea unităţilor respiratorii şi reducerea fosforilării oxidative. Nu sînt excluse şi alte mecanisme, necorelate efectului calorigen, ca cel de inducţie enzimatică, pentru T_3 s-au demonstrat receptori nucleari.

Funcţia tiroidiană este controlată de sistemul hipotalamohipofizar. TSH eliberat sub acţiunea TRH hipotalamic acţionează prin creşterea cAMP — dar nu exclusiv — asupra funcţiei tiroidiene (hormonogenetică şi morfogenetică). Valorile constante ale TSH sînt menţinute de concentraţia plasmatică a HT, care acţionează asupra sistemului hipotalamohipofizar (predominant hipofizar) prin *feed-back* negativ. Reglarea funcţiei tiroidiene este şi directă, în funcţie de concentraţia HT şi a iodului din circulaţie, valorile iodemiei reglînd distribuţia iodului tiroidian şi seric (T/S). Creşterea valorii circulante a HT (endo- sau exogeni) sau a iodemiei scade raportul T/S, reduce activitatea tiroidiană şi sensibilitatea la TSH. Scăderea concentraţiei HT sau a iodemiei are efecte inverse.

Investigaţiile funcţiei tiroidiene sînt complexe şi variate.

Metodele curente de explorare constau în:

1. Tehnicile moderne, bazate pe metodele radioimunologice, pot aprecia valorile hormonilor tiroidieni totali sau a fracţiilor libere (T_4RIA 5,5—14 µg/100 ml, IT_4 liber 1,33—4,68, T_3RIA 94—169 ng/100 ml). TSH-RIA are valorile între 1,0—6,5 uIU/ml. În ultimul timp s-au introdus metode RIA şi pentru dozarea TG.

2. Teste care apreciază *turnover*-ul iodului: radioiodocaptarea tiroidiană (RIC) prin utilizarea dozelor trasoare de radioiod (I^{131}, cu timpul de înjumătăţire 8,05 zile şi I^{132}, cu timpul de înjumătăţire 2,3 ore). Valori normale cu I^{131} la 2 ore 15—30%, la 24 ore 35—65%;

Scintigrama este utilizată pentru cercetarea distribuţiei tiroidiene şi extratiroidiene a radioiodului (I^{123}); se pot detecta noduli tiroidieni funcţionali şi nefuncţionali, tiroide ectopice, metastaze.

Pentru explorarea radioizotopică s-a introdus şi ^{99}Tm-pertechnetat cu timpul de înjumătăţire de 6 ore.

3. Teste care apreciază funcţia axului hipotalamohipofizotiroidian: a) valorile TSH plasmatic, sînt crescute în hipotiroidismul primar; b) testul de stimulare la TRH (200 µg intravenos) apreciază activitatea TSH; c) testul de stimulare la TSH apreciază funcţia tiroidiană; d) testul de inhibiţie a TSH prin T_3 sau T_4.

4. Teste pentru punerea în evidenţă a anomaliilor de sinteză a HT; proba la perclorat evidenţiază defectul de organificare a iodului.

5. Teste corelate efectelor periferice ale HT: metabolismul bazal, reflexograma, ECG, EEG, colesterolemia.

Autoanticorpi tiroidieni au fost puşi în evidenţă în tiroiditele cronice, boala Graves-Basedow. Tipurile de anticorpi sînt: anticorpi tiroglobulinici, microsomali, stimulatori ai tiroidei (TSIg, LATS, LATSP); tehnicile de detectare sînt: teste de precipitare, hemaglutinare, fixarea complementului, imunofluorescenţă, radioreceptori, biochimice. Titruri peste 1/100 a anticorpilor TG sau peste 1/32 a anticorpilor microsomali sugerează procese de tiroidită.

11.3.1. SINDROAMELE HIPOTIROIDIENE

Baze etiopatogenice. Insuficienţa tiroidiană — mixedemul şi hipotiroidia — sînt produse de factori variaţi care interesează tiroida (forma primară) sau sistemul de reglare (forma secundară). În forma primară cauzele pot diferi în raport de vîrstă.

Mixedemul congenital poate fi datorit:

— unui defect în dezvoltarea tiroidei (agenezie, disgenezie, criptotiroidie);

— dishormonogenezei (defect familial — se însoţeşte de guşă);

— carenţei de iod (caracter endemic);

— anticorpilor antitiroidieni materni (mecanism sugerat, dar încă nedemonstrat);

— factorilor iatrogeni (ingestia accidentală sau terapeutică în perioada gestației de substanțe care interferează cu sinteza HT).

Etiologia mixedemului și hipotiroidiei primare tardive este de multe ori necunoscută. Cauzele întîlnite sînt:

— iatrogene: tiroidectomia, tratamentele cu radioiod, antitiroidiene de sinteză, iod în doze mari, litiu;

— tiroidite autoimune.

Hipotiroidia secundară leziunilor sistemului hipotalamohipofizar se însoțește obișnuit de insuficiența altor hormoni pituitari rareori fiind izolată.

S-a sugerat și o formă de hipotiroidie printr-o tulburare periferică (reducerea conversiunii T_4 în T_3).

Baze fiziopatologice. Tulburările reflectă scăderea consumului de O_2, modificările metabolismelor corelate fiind caracteristice. Procesele de sinteză și degradare sînt încetinite, dar nu la aceleași valori, ceea ce produce acumularea de metaboliți în sînge și țesuturi, creșterea proteinelor în sînge și L.C.R. creșterea transportului transcapilar al albuminelor și acumulare în spațiul extravascular, stocajul caracteristic de mucoproteine în țesuturi, creșterea colesterolemiei, scăderea metabolismului hormonal (insulină, androgeni). Tulburările funcției diferitelor aparate și sisteme reflectă adaptarea la scăderea consumului de O_2, cît și alterările tisulare determinate de carența HT: scăderea funcțiilor circulatorii, creșterea permeabilității capilare, infiltrația mixedematoasă a miocardului, scăderea răspunsului la catecolamine, ateromatoză coronariană, scăderea filtrării glomerulare, încetinirea tranzitului intestinal, tulburări musculare, nervoase.

Hipofuncția tiroidiană produce efecte variate în funcție de severitate și de vîrsta la care a apărut deficiența.

11.3.1.1. MIXEDEMUL CONGENITAL ȘI HIPOTIROIDISMUL LA COPIL

Alterările severe ale sistemului osos și nervos sînt caracteristice mixedemului congenital, lipsa HT înainte de maturarea unui sistem putînd să compromită dezvoltarea lui. Sutura metopică și dispariția fontanelelor se produce tardiv, nucleii de osificare apar tîrziu, epifizele sînt disgenetice, creșterea este foarte întîrziată, proporțiile scheletului rămînînd infantile. Erupția dentară este de asemenea tardivă. Dezvoltarea sistemului nervos este compromisă, cu defecte în dezvoltarea neuronilor, a dendritelor, a mielinizării. Deficiențele mintale sînt de toate gradele, pînă la idioție. În formele cu resturi tiroidiene funcționale, modificările nervoase sînt mai puțin severe și se pot corecta prin tratament timpuriu.

În mixedemul sau hipotiroidia apărută în copilărie predomină tulburările de creștere și cele neuropsihice.

Diagnosticul se bazează pe testele citate, scintigrama poate pune în evidență tulburarea în dezvoltarea tiroidiană. Sînt necesare și examenele radiologice, biometrice și psihologice pentru corelarea vîrstei cronologice cu înălțimea, vîrsta osoasă și mintală.

Tratament. Diagnosticul mixedemului congenital trebuie să fie precoce, de la naștere, perioada vulnerabilă în dezvoltarea sistemului nervos fiind jumătatea a doua a sarcinii și primele luni postnatale. În atiroidie, prognosticul dezvoltării mintale rămîne sever chiar dacă tratamentul a fost aplicat din prima lună după naștere. Din aceste motive, în profilaxia mixedemului congenital trebuie avut în vedere unii factori ca: afecţiunile tiroidiene materne — tiroidite autoimune (anticorpii trec bariera hematoplacentară, deşi nu au fost găsiţi la făt), tireotoxicoze, variate tratamente care blochează sinteza HT, iodul anorganic în doze mari. La gravida care a avut un copil mixedematos se recomandă tratament tiroidian, deşi valorile HT care trec bariera hematoplacentară sînt reduse şi nu pot asigura dezvoltarea normală a sistemului nervos şi osos.

Cu excepţia perioadei postnatale, cînd necesarul de tiroidă apare mai mare, (pînă la 4 μg/kilocorp) tratamentul se începe cu doze mici — 15—20 mg extract tiroidă (1/2 tabletă tiroidă de 0,075 g). Dozele se cresc treptat la 2 săptămîni, pînă se ajunge la doza de substituţie de 30—75 mg. În tratamentul hipotiroidiei juvenile se poate începe cu doze mai mari, 30—50 mg extract, care se măresc treptat pînă la doze de 75—125 mg. Se pot utiliza şi combinaţii de hormoni sintetici în doze echivalente: T_4 20—25 μg + T_3 5 μg (tip Novothyral pentru copii).

Pentru ajustarea individuală a dozelor de tiroidă se urmăreşte periodic: pulsul, greutatea, creşterea în înălţime, vîrsta osoasă, concentraţiile serice ale TSH, T_4, T_3. Dozele se reduc cînd apar fenomene de supradozaj: iritabilitate, tulburări de somn, transpiraţii, creşterea pulsului, tulburări ale tranzitului intestinal, pierdere în greutate, accelerarea vîrstei osoase.

În cazurile cu dishormonogeneze, tratamentul este tot substitutiv. În defectele mecanismului de transport al iodului se poate administra şi iod, acesta pătrunzînd în celula tiroidiană prin difuziune; tratamentul cu iod în doze mari şi pe perioade îndelungate este însă contraindicat.

11.3.1.2. MIXEDEMUL ŞI HIPOTIROIDISMUL ADULTULUI

Debutul şi evoluţia sînt în funcţie de etiologie, mai rapide în insuficienţele tiroidiene în care ţesutul tiroidian este interesat de la început în întregime (posttiroidectomie), insidioase şi lente în procesele care determină leziuni progresive.

Baze clinice. Simptomele iniţiale sînt variabile şi nespecifice: oboseală, somnolenţă, tulburări de memorie, frilozitate, constipaţie. Progresiv tegumentele se infiltrează, apar edeme periorbitale, pielea devine uscată, părul cade. Alte manifestări sînt: macroglosie, îngroşarea vocii, surditate progresivă, mialgii, artralgii, apatie, scăderea interesului. Diagnosticul la vîrstnici este uneori dificil, unele simptome fiind atribuite vîrstei.

În afara investigărilor tiroidiene care permit evaluarea funcţiei tiroidiene şi precizează sediul leziunii, forma (primară sau secundară), se apreciază stadiul evolutiv după alterările metabolice şi viscerale. În formele primare este necesară şi cercetarea anticorpilor tiroidieni, care pot da indicaţii asupra unui proces autoimun. Titrul scăzut nu exclude mecanismul autoimun, atrofia putînd reprezenta stadiul final al procesului autoimun.

Tratamentul este substitutiv, fiind utilizate pe cale orală extractele sau hormonii sintetici l-T_4, l-T_3, administraţi izolat sau în combinaţii $T_4 + T_3$, în proporţii care variază de la 4/1—5/1 (fig. 11.8.). Se poate administra numai T_4, 33%, convertindu-se în T_3, prin monodeiodare sau numai T_3 (Tiroton), cu potenţa calorigenă de 3—4 ori mai mare. Absorbţia intestinală este rapidă, dar nu totală (circa 66% pentru T_4). În funcţie şi de doză, valorile circulante maxime sînt atinse după T_4 la 4—8 ore, după T_3 la aproximativ o oră. Timpul de înjumătățire este de 7 zile pentru T_4, de 24—30 ore pentru T_3. După unele observații, doza de substituție la adult este de circa 2,25 μg/kilocorp, doza optimă pentru supresia TSH fiind de 100—200 μg T_4/zi. Administrarea poate fi continuă sau discontinuă (5 zile pe săptămînă).

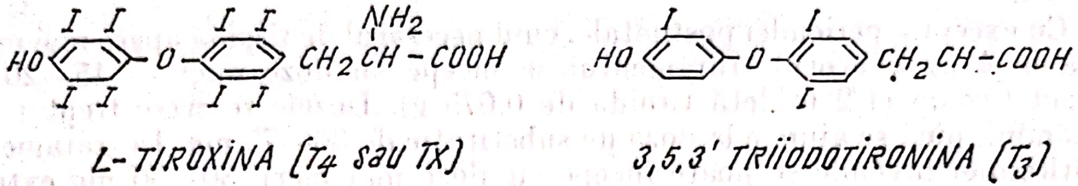


Fig. 11.8. — Hormoni tiroidieni

La adult, tratamentul se începe tot cu doze mici, pentru a se urmări toleranța. Dozele mici sînt în special indicate în cazurile nediagnosticate la timp, cu evoluție îndelungată, în prezența leziunilor viscerale, de asemenea la bătrîni cu patologie de vîrstă asociată. O atenție deosebită trebuie acordată cordului, avînd în vedere rezervele energetice deficitare, prezența ateromatozei coronariene și acțiunii permisive pentru catecolamine a hormonilor tiroidieni. Se recomandă aceeași prudență în cazurile asociate cu o insuficiență corticosuprarenală.

Se administrează la început 15—30 mg extract tiroidian, doze care se cresc treptat pînă la doza de substituție necesară, 150—180 mg (în preparatele active 60 mg pulbere conțin circa 20—30μg T_4 și 7—11 μg T_3). Se poate utiliza T_4 în doze echivalente, 10—15 μg sau T_3 5—10 μg, doze care se cresc treptat pînă la realizarea dozei optime, care menține starea de eutiroidie (100—200 μg T_4, sau 40—60 μg T_3). Se pot utiliza și preparate asociate care conțin 80—100 μg T_4 + 20μg T_3; necesitatea unor doze superioare sugerează și o absorbție intestinală defectuoasă. Unii autori preferă tratamentul exclusiv cu T_4 în special în cazurile cu TSH crescut.

În cazurile cu complicații cardiace se preferă dextro-T_4 cu efect calorigen redus, 2—4 mg/zi.

Se controlează periodic pulsul, ECG, valorile circulante ale TSH, T_4, T_3, greutatea. Tratamentul se întrerupe la apariția fenomenelor de supradozaj: nervozitate, slăbire, tahicardie, modificări ECG. Mixedematoșii sînt sensibili la HT și fac fenomene de tireotoxicoză la doze inferioare normalului.

Coma mixedematoasă apare în cazurile cu insuficiență severă, obișnuit la vîrstnici, cu o mortalitate peste 25%. Factorii favorizanți sînt variați: frig, infecții, traumatisme, medicamente care deprimă sistemul nervos central. Coma poate fi precedată de somnolență, stare confuzională, letargie, fenomene care traduc tulburările cerebrale secundare hipometabolismului sever și modificărilor circulatorii. Examenele de rutină relevă hipotensiunea și hipotermia. Coma mixedematoasă este uneori dificil de deosebit de alte come hipotermice, ca cea hipoglicemică.

Încălzirea bolnavului va fi progresivă în cameră caldă, cu pături. Tratamentul se începe cu 40—120 μg l-triiodtironină sodică, intravenos; se repetă la 6 ore cu 5—15 μg pînă la revenire. Ulterior tratamentul poate fi continuat cu T_3 sau T_4 pe cale orală. În prezența miocardozei sau leziunilor coronariene, dozele inițiale sînt mici, de 5—15 µg, sub controlul ECG, valorilor circulante de TSH, T_4, T_3 natremiei (unii bolnavi au și secreție inadecvată de ADH). Pentru combaterea hipoglicemiei și insuficienței corticosuprarenale se administrează hidrocortizon hemisuccinat în soluție glucoză 5%; se evită administrarea excesivă de lichide din cauza insuficienței cardiace și a filtrării glomerulare reduse. În insuficiențe respiratorii severe este necesară oxigenoterapia și uneori traheotomia.

11.3.1.3. GUȘA ENDEMICĂ (DISTROFIA ENDEMICĂ TIREOPATĂ)

Este cea mai frecventă tulburare tiroidiană fiind caracteristică zonelor muntoase, spoliate de iod în ultima perioadă glacială. Gușa endemică a fost corelată carenței de iod, fapt confirmat de cercetările moderne. Deficitul de iod este compensat de iodocaptarea și *clearance*-ul tiroidian crescut, invers proporțional cu excreția urinară. Raportul intratiroidian al iodotirozinelor DIT/MIT (normal 2/1) este inversat. Sinteza T_4 este redusă, iar a T_3 comparativ crescută. Activitatea tiroidiană crescută, ca și sinteza probabil crescută de T_3, compensează deficitul de iod. Purtătorii de gușă sînt în majoritate eutiroidieni, un număr restrîns avînd funcția tiroidiană deficitară. Cretinismul endemic este greu de explicat. Este mai frecvent în familiile cu gușă de mai multe generații, ceea ce sugerează un defect genetic, posibil cu interesarea sistemului nervos.

Studiile au mai arătat că unele alimente conțin substanțe care interferează metabolismul iodului. Substanțe gușogene de tipul tioglucozidelor și izotiocianatului sînt foarte răspîndite și este posibil să fie cauza unor guși cu caracter endemic, mai ales în zonele în care profilaxia cu iod a fost mai puțin eficientă. Rezultatele anchetelor nu au fost concludente și se sugerează un rol adițional, în sensul că factorii gușogeni ineficienți izolat, devin eficienți prin asociere.

De deosebit interes au fost observațiile din Japonia, care au semnalat la o populație din Hokkaido gușă difuză cu hipotiroidie prin exces de iod; caracterul endemic este determinat de consumul unei specii marine, cu conținut foarte ridicat de iod, ingestia zilnică de iod fiind între 8—25 mg. Ca mecanism s-a sugerat blocarea organificării iodului.

Tratamentul gușii endemice este profilactic și curativ. Profilaxia se face cu iod, formele și căile de administrare fiind variate.

În *tratamentul profilactic* trebuie avut în vedere necesarul de iod, de cca 200 µg/zi, 90% provenind din alimentație, restul din apă. În țară se utilizează sarea iodată 20 mg/kg sare. Tableta iodată de 1 mg IK se administrează copiilor și gravidelor (1/2 tabletă copiilor sub 7 ani, 1 tabletă peste 7 ani iar gravidelor și mamelor care alăptează, 2 tablete). Tabletele pot fi înlocuite cu soluția de IK (2 g% în apă).

Tratamentul curativ este medical și chirurgical. Tratamentul medical este indicat în gușile difuze. Se administrează 1—2 tablete de 1 mg IK sau echivalentul în soluție. Ameliorarea funcției tiroidiene după iod nu este strict dependentă de doza administrată. Tratamentul cu HT, sub formă de extracte totale sau hormoni puri, se aplică în cazurile care nu răspund la iod. Tratamentul chirurgical este indicat în gușile nereductibile la tratamentul medical, în formele nodulare, uni- sau polinodulare, în gușile mari cu fenomene de compresiune, în cele endotoracice, aderente. Incidența gușii multinodulare în populația generală (circa 4%), mai mare după observațiile necropsice (peste 15%), sugerează și alte cauze genetice sau de vîrstă, incidența după 50 de ani fiind mai mare, în special la femei. Hipertiroidizarea gușilor, în special nodulare, incidența crescută a hipertiroidismului în zonele în care s-a introdus profilaxia cu iod, dar mai ales posibilitatea malignizării nodulilor nefuncționali sînt argumente pentru extirpare. După statistica serviciului de chirurgie a Institutului de endocrinologie, incidența cancerului tiroidian este crescută în zonele endemice.

11.3.2. SINDROAMELE HIPERTIROIDIENE

Baze etiopatogenice. Etiologia hipertiroidismului, cu sau fără modificări oculare, este încă obscură. Au fost discutați în special factorii favorizanți: caracterul familial, frecvența la sexul feminin, incidența mai mare la populațiile caucaziene, dar creșterea incidenței la copii și vîrstnici, ca și la unele populații din țările în curs de dezvoltare, arată o intricare de factori genetici și de mediu. Subnutriția, care include și alimentația gușogenă, scade reactivitatea tiroidiană, pe cînd noxele psihice, ameliorarea alimentației, introducerea tratamentului profilactic cu iod, legate de progresul economic, favorizează apariția hipertiroidiei.

Independent de acești factori, în mecanismul de producere a hipertiroidismului și bolii Graves-Basedow, s-a susținut o dereglare a sistemului de control, cu creșterea secreției tireotrope. Metodele moderne de dozare nu au demonstrat valori crescute ale TSH, și dacă se admite o creștere inițială, nu se explică menținerea hipertiroidismului în prezența valorilor scăzute ale TSH, prin însăși creșterea concentrației HT circulanți. Aceste observații ar sugera fie declanșarea unui mecanism tiroidian intrinsec — care ulterior evoluează pe cont propriu — fie intervenția unor factori extrahipofizari.

Cel puțin pentru boala Graves-Basedow se acceptă în prezent un mecanism imunologic. În sîngele acestor bolnavi s-a demonstrat prezența unui factor cu acțiune de stimulare tiroidiană, asemănătoare TSH, dar întîrziată, numit LATS *(long acting thyroid stimulator)*, nesupresibil prin T_4 sau T_3. LATS-ul face parte din IgG avînd caracterele și funcția de anticorp. Limfocitele din boala Graves-Basedow cu LATS produc LATS *in vitro*. Antigenul tiroidian nu este identificat, dar apare diferit de antigenul răspunzător de oftalmopatie.

Prezența LATS-ului în boala Graves-Basedow variază mult după statistici — între 14 și 76% — și nu concordă cu fenomenele clinice. Cercetări mai recente au identificat și alți factori, între care un factor neutralizant prezent la nivelul tiroidei, LAA (LATS *absorbing activity)* și un factor protector al LATS-ului, LATSP, o imunoglobulină care apare constant prezentă în boala Graves-Basedow. Bariera placentară apare permeabilă pentru LATS și LATSP. Patogenia autoimună a bolii se bazează pe următoarele date: prezența LATS-ului sau LATSP-ului, ambele imunoglobuline, dar și a altor imunoglobuline cu acțiune de stimulare tiroidiană (TSIg), asocierea cu alte afecțiuni autoimune, caracterul familial și prezența în familii și a altor afecțiuni tiroidiene autoimune (tiroidita cronică), ameliorarea la corticoterapie. Este sugerată o tulburare de imunitate sau un defect de imunocontrol, probabil genetic.

Clasificarea etiologică a hipertiroidismului cuprinde:

a) guşa toxică difuză — hipertiroidism, boala Graves-Basedow;

b) guşa toxică nodulară (mecanism necunoscut): mononodulară (adenomul toxic) şi multinodulară (hipertiroidism, boala Graves-Basedow);

c) exces de TSH — rare cazuri cu adenoame hipofizare, sau tumori extraselare (choriocarcinom, molă hidatiformă);

d) exces de TRH (posibil dar nedemonstrat);

e) hipertiroidisme iatrogene — supradozaj de hormoni tiroidieni, iod (iod-Basedow).

Baze fiziopatologice. În hipertiroidie, creşterea consumului de O_2 şi a producţiei totale de calorii determină modificări metabolice caracterizate prin accelerarea proceselor de sinteză şi degradare, cu predominanţa ultimelor: creşterea catabolismului proteic, a degradării acizilor graşi şi colesterolului, accelerarea *turnover*-ului mineral, cu excreţia crescută de Ca şi P (demineralizarea fiind mai accentuată la vîrstnici), accelerarea *turnover*-ului hormonal, cu creşterea degradării insulinei, corticosteroizilor, androgenilor, pentru steroizi demonstrîndu-se şi o acţiune la nivelul reductazelor microsomale. Creşterea consumului de O_2 determină şi stimularea funcţiilor circulatorii: vitezei de circulaţie, debitului cardiac, vasodilataţie periferică, a circulaţiei de întoarcere — uneori hipervolemie. Mecanismele unor tulburări ca: tahicardia, fibrilaţia atrială, scurtarea contracţiei izotonice sînt insuficient precizate (acţiune directă sau indirectă, permisivă pentru catecolamine). După observaţii mai recente, HT au o acţiune inotropă şi cronotropă directă, stimulînd şi efectul catecolaminic; alte observaţii arată că valorile catecolaminelor plasmatice sînt scăzute în hipertiroidism şi crescute în hipotiroidism. În formele severe apar fenomene miopatice sau paretice, datorite alterării metabolismului creatinei şi/sau hipomagneziemie asociată uneori hipokaliemiei.

Mecanismul producerii oftalmopatiei este în cercetare. Formele clinice variate, benigne şi maligne, sugerează mecanismele diferite. Formele benigne s-au atribuit creşterii tonusului muşchilor netezi intrinseci, inervaţi de simpatic. În formele cu sau fără evoluţie malignă, leziunile sînt complexe, tulburarea majoră fiind alterarea muşchilor extrinseci (limitarea mişcărilor, defecte de convergenţă, diplopie). Se pot asocia edeme prin reflux la nivelul venelor oftalmice profunde, acumulare retroorbitară şi palpebrală de mucopolizaharide hidrofile, infiltrare limfocitară. Cauzele alterării musculare sînt neclare. Acţiunea extratiroidiană a TSH sau prezenţa unui factor hipofizar exoftalmiant (EPS), deşi nu se exclud, nu sînt suficient susţinute. Leziunea poate fi: a) *miogenă*, alterare metabolică prin exces de HT (miopatie tiroxinică), sau prin formarea complexelor antigen-anticorp, mecanism susţinut de prezenţa infiltraţiei limfocitare şi de reacţiile miastenice; b) *neurogenă*, interesarea oculomotorilor printr-un mecanism neelucidat. Asociaţiile nu se exclud. Sindromul exoftalmic cu evoluţie malignă, independentă de evoluţia sindromului tireotoxic, sugerează leziunea miogenă prin mecanism autoimun. Rolul TSH şi HT în producerea exoftalmiei necesită cercetări în continuare.

Baze clinice şi paraclinice. Simptomele clinice ale tireotoxicozei sînt caracteristice pierderii de calorii, la acestea asociindu-se fenomene neurovegetative predominant adrenergice: pierdere în greutate, intoleranţă la căldură, transpiraţii, tahicardie, tremurături, iritabilitate. Tensiunea sistolică este crescută şi cea diastolică scăzută. Glanda tiroidă este obişnuit mărită de volum. În boala Graves-Basedow, modificările oculare sînt variate, de la exoftalmie benignă reversibilă, la forme severe cu panoftalmie.

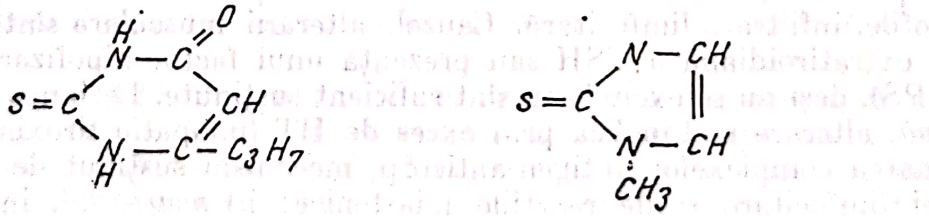
Hipertiroidismul este rar la copii sub 5 ani, mai frecvent între 11—16 ani, în special la sexul feminin. Predomină fenomenele neurovegetative şi labilitatea emoţională.

Laboratorul arată valori crescute ale PBI, T_3 T_4, ale TSH scăzute. Sînt cazuri, în special în zonele endemice cu PBI normal dar cu valorile T_3 crescute (tireotoxicoză cu T_3). Scintigrama poate pune în evidenţă nodulii hipercaptanţi. Observaţii recente, inclusiv ale Institutului de endocrinologie, arată că aceşti noduli sînt de mai multe tipuri funcţionale, toxici, subtoxici (cu sau fără inhibiţie de TSH) posibil în funcţie de stadiu sau de hormonul tiroidian secretat în exces.

Se mai cercetează efectele periferice ale HT, MB, reflexograma, EEG, ECG, TTG etc. Examenul oftalmologic este necesar pentru precizarea gradului de exoftalmie.

Tratament. Descoperirea LATS-ului şi probabilitatea ca cel puţin forma cu oftalmopatie să fie datorită unui proces imunologic nu a modificat mult conduita terapeutică. Metodele majore în terapia tireotoxicozei rămîn: medicală, radioizotopică şi chirurgicală. Alegerea tratamentului este în funcţie de structura glandei, stadiul evolutiv, complicaţii, de prezenţa şi gradul oftalmopatiei, de patologia asociată, vîrstă, răspuns la tratament, recidive. În viitor vor trebui studiate şi alte criterii terapeutice — inclusiv economice —, tratamentul medical fiind de durată şi cu incidenţa mare de recidive.

Tratamentul medical: antitiroidienele de sinteză sînt de tipul anionilor monovalenţi (tiocianat, perclorat) mai puţin utilizate în tratament, fiind toxice, şi de tipul tionamidelor, care conţin grupul tiocarbamil (fig. 11.9.). Sînt utilizaţi derivaţii tiouracilului (metil- şi propil-), cu efect şi asupra conversiunii periferice a T_4 în T_3 (cu excepţia conversiunii intrapituitare importantă în blocarea secreţiei şi eliberării de TSH). Alte preparate sînt derivaţii mercaptoimidazolului: Metimazol (1-metil-2-mercaptoimidazol) şi Carbimazol (1-metil-2-carboxi-mercaptoimidazol). Aceşti nuclei aromatici sînt agenţi care interferează în special procesul de cuplare a iodotirozinelor. Mecanismul acţiunii este neprecizat, acţiunea nu este influenţată de iod, decît la concentraţii mari. Alte antitiroidiene, cum sînt compuşii heterociclici de tipul acidului p-aminosalicilic, sau derivaţii acidului salicilic, sînt mai puţin utilizaţi.



PROPILTIOURACIL 1 METIL 2 MERCAPTOIMIDAZOL

Fig. 11.9. — Antitiroidiene de sinteză

Tratamentul cu antitiroidiene de sinteză este indicat în tireotoxicozele cu guşi difuze. Statisticile publicate în ultimii 10 ani dau rezultate variabile asupra eficienţei, între 20—80%; se apreciază totuşi că se obţin remisiuni permanente în 50—60% din cazuri. Efectele sînt în funcţie de concentraţia HT din tiroidă; în general sînt tardive, după circa 3 săptămîni, deoarece antitiroidienele blocînd sinteza hormonală nu au efect asupra hormonilor sintetizaţi şi depozitaţi. Rezultatele optime se obţin în tratamente continue, de aproximativ un an. Dozele, diferite după preparat, sînt mari în primele 4—6 săptămîni, scăzîndu-se treptat la cele de întreţinere. În tratamentul de atac, propilul sau metiltiouracilul se administrează în doze de 200—250 mg la 8 ore, Propiltiouracilul, mai activ, în doze de 100—150 mg, Metimazolul, cu activitate de 10 ori mai mare, în doze de 10—20 mg la 8 ore şi carbimazolul în doze de 10—15 mg la 8 ore.

Dozele de întreţinere sînt de 25—50 mg pentru propiltiouracil şi de 2,5—5 mg pentru metimazol. Blocantele de sinteză pot determina la începutul tratamentului o hipertrofie tiroidiană, care se reduce treptat cu doza, dar poate persista în cazul dozelor insuficiente, a intensificării hipertiroidiei, sau a supradozajului.

Reacţii adverse importante sînt granulocitopenia şi, excepţional, agranulocitoza; ele apar în primele 3 luni de tratament, ceea ce face necesar controlul săptămînal al leucogramei. Alte reacţii adverse întîlnite sînt: erupţii cutanate, urticarie, edeme, tulburări gastrice, hepatice. Incidenţa cea mai mare este în tratamentul cu metiltiouracil (13,8%), mai mică la Carbimazol (1,9%). Antitiroidienele sînt contraindicate la gravide, deoarece trec bariera hematoplacentară şi pot afecta funcţia tiroidei fetale. Dozele minime, 20 mg/zi, sînt necesare în primul şi al III-lea trimestru al sarcinii, cînd simptomele sînt exacerbate, tireotoxicoza ameliorîndu-se în al II-lea trimestru. Tratamentul chirurgical poate fi aplicat în trimestrul al II-lea. Antitiroidienele sînt secretate şi în lapte.

Asocierea soluţiei Lugol (Iod 1 g, IK 2 g, apă distilată 20 ml), 1—2 picături la fiecare doză de tiocarbamidă nu este necesară. Trebuie avut în vedere că doza de iod necesară este de aproximativ 6 mg/24 ore, conţinută în mai puţin de o picătură din soluţia Lugol. Tratamentul exclusiv cu iod în doze mari, utilizat în trecut este limitat la perioada preoperatorie (blochează sinteza şi eliberarea TSH şi HT şi reduce vascularizaţia tiroidiană). Asocierea HT este indicată în cazurile cu TSH crescut şi cu proba de supresie pozitivă. Se preferă T_4 care, prin conversiune intrapituitară în T_3, este mai eficient în inhibiţia TSH. Asocierea HT poate mări însă necesarul de antitiroidiene.

Tratamentul cu radioiod realizează o iradiere locală, prin emisiunea de radiaţii β. Dozele administrate trebuie corelate cu valoarea fixării, volumul glandei, persistenţa radioiodului în ţesutul tiroidian, ceea ce se poate calcula după doza trasoare şi scintigrafie, dar rămîn aproximative (între 3—10 milicurii), predicţia dozei fiind dificilă. Tratamentul este indicat în hipertiroidiile cu guşi mici, cu vîrste peste 40 de ani, cu contraindicaţiile tratamentului chirurgical. Este contraindicat în sarcină, alăptare, în iminenţa unei crize tiroidiene, observaţiile acumulate în timp exclud contraindicaţiile la copii.

În 60—80% din cazuri remisiunile după radioiod apar după prima doză, în 20% necesitînd a doua, sau chiar a treia doză.

Dezavantajele majore ale terapiei sînt: ameliorarea înceată, uneori necesitînd asocierea tratamentului cu antitiroidiene de sinteză şi incidenţa mare a hipotiroidiei, chiar din primul an al terapiei, în special după dozele mari de radioiod (29%). Tratamentul cu doze mici este însă incert, necesită asocierea antitiroidienelor, sau repetarea dozelor de iod, dar procentul celor ce devin eutiroidieni este mai mare şi incidenţa hipotiroidiei este mică (7%). Posibilitatea inducerii neoplaziilor este neglijabilă, aberaţiile cromozomiale ale leucocitelor au incidenţa similară celei întîlnite în radiodiagnostic.

Tratamentul chirurgical este indicat în guşile mari, cu fenomene de compresiune, în formele nodulare, adenom toxic, suspiciuni de leziuni canceroase, în formele cu evoluţie severă sau recidivate. Hipo- sau hipertiroidismul postoperator este în funcţie de extirparea mai largă sau mai redusă a masei tiroidiene şi poate fi evitat prin tiroidectomie subtotală. Tiroidectomia subtotală este indicată şi în guşile mononodulare (existenţa de noduli sateliţi, sau recidive nodulare). Ameliorarea tireotoxicozei după tratamentul chirurgical este semnalată în 95% din cazuri. Hipotiroidia postoperatorie poate apărea totuşi la vîrstnici şi la cei cu reacţii autoimune. Incidenţa hipoparatiroidismului postoperator este mică, dacă se iau precauţiuni (tratament preoperator cu soluţia Lugol, care evită hemoragiile intraoperatorii).

În cazurile de boală Graves-Basedow cu elemente care sugerează procesul autoimun, la tratamentul specific, care reduce funcţia tiroidiană, se asociază corticoterapia în doze antiinflamatorii.

Pentru fenomenele neurovegetative se asociază antagonişti de tipul blocanţilor β-adrenergici (Propranolol), sau celor care produc depleţia stocajului, sau interferează eliberarea catecolaminelor (reserpină, guanetidină). Se administrează cu prudenţă la vîrstnici cu leziuni extrapiramidale asociate. Se mai pot asocia sedative de tipul fenobarbitalului, vitamine (A, complexul B), magneziu (1—2 g pe zi, în cazurile cu hipomagneziemie). Hormonii gonadici se administrează în cazurile tireotoxicozelor apărute la climacteriu. Cardiotonicele sînt indicate în cardiopatiile tiroxinice, sau în cazurile cu cardiopatii asociate. În fibrilaţia atrială persistentă şi în prezenta unei stări eutiroidiene, în afara contraindicaţiei, se poate aplica tratamentul cu chinidină sau defibrilarea electrică.

Tratamentul oftalmopatiei este în funcţie de formă şi stadiul evolutiv. Formele benigne sau incipiente beneficiază de tratamentele antitiroidiene, sau se remit spontan; altele se pot agrava în cazul apariţiei hipotiroidiei postterapeutice. În formele progresive, cu evoluţie independentă de a sindromului tiroidian, se recomandă corticoterapia în doze antiinflamatorii, eventual asociată altor imunosupresive şi tratamente locale cu corticosteroizi, blocante adrenergice, antibiotice, la nevoie tarsorafie, pentru evitarea ulceraţiilor. Se mai poate utiliza roentgenterapia orbitară şi pituitară. În cazurile severe, inducerea hipotuitarismului prin iradiere (implante de yttrium), rezecţia tulpinii sau ablaţia hipofiziei au ameliorat temporar exoftalmia (fig.11.10).

Criza tireotoxică (Thyroid storm). Este tireotoxicoza severă, precipitată de factori variaţi: traume fizice, chirurgicale, infecţii. Se caracterizează prin: hipertermie peste 40°, tahicardie peste 130, exacerbarea fenomenelor tireotoxice, transpiraţii profuze, fenomene digestive, hipotensiune arterială, uneori insuficienţă cardiacă şi edem pulmonar, fenomene nervoase, agitaţie, stări psihotice, mai rar apatie, stupoare, comă.

Tratamentul urmăreşte blocarea secreţiei tiroidiene şi corectarea insuficienţei corticosuprarenale, deseori asociate. Se administrează: iodură de Na sau K 500 mg, hidrocortizon hemisuccinat 100—300 mg, în soluţie glucoză 5% şi ser fiziologic, cîte 250 ml. Perfuzia poate fi repetată de 2—3 ori în 24 de ore. Oral se poate administra Lugol 30—40 picături şi/sau antitirodiene de sinteză 900—1 200 mg Propiltiouracil sau Carbimazol 40 mg (eventual cu tub nazo-gastric). Se asociază propranolol (nu în insuficienţa cardiacă sau astm bronşic), Hiposerpil, sau Guanetidină, fenobarbital, vitamine (B_1, B_{12}, B complex), magneziu. În raport cu complicaţiile survenite, digitală, diuretice, antibiotice.

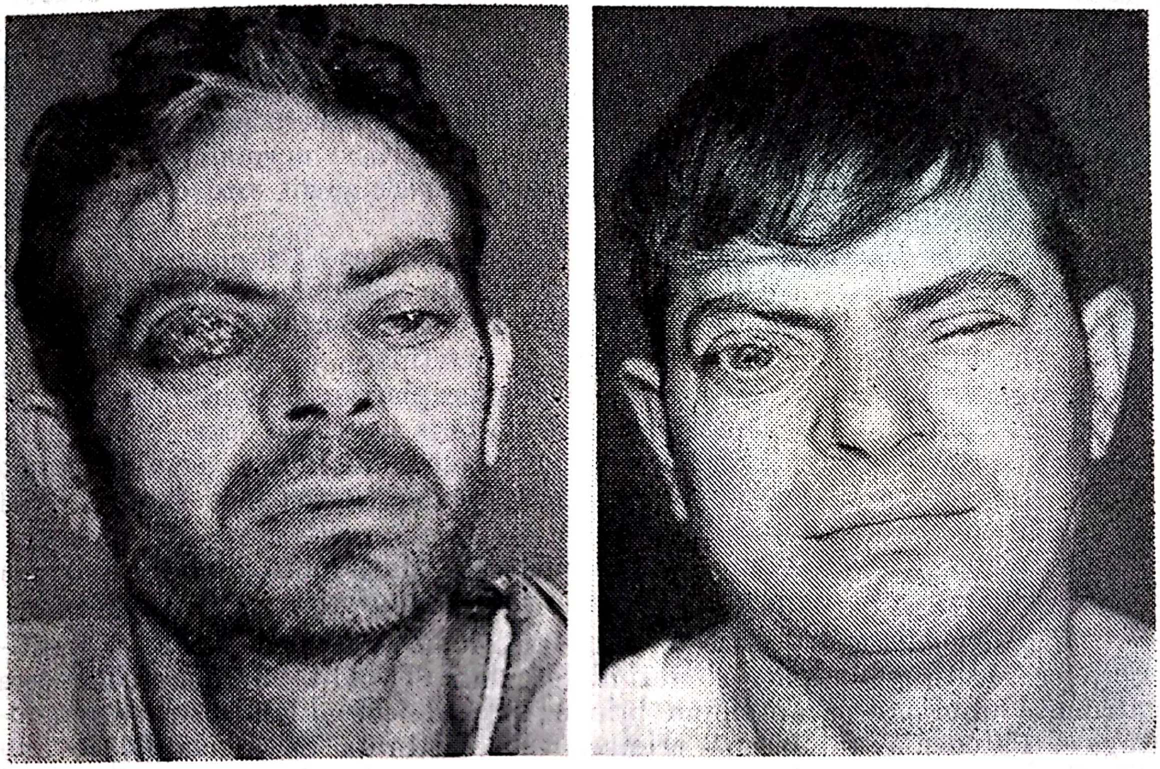


Fig. 11.10. — Exoftalmie malignă, înainte şi după hipofizeoliză

11.3.3. TIROIDITELE

Se împart în două categorii majore: tiroiditele acute, supurative, sau subacute, nesupurative, tip De Quervain, şi tiroiditele cronice, limfomatoase, tip Hashimoto. Tiroidita fibroasă tip Riedl, rară, a fost considerată ca un stadiu final al tiroiditelor cronice, ipoteză neconfirmată.

Tiroiditele subacute sînt cele mai frecvente; au mai fost numite şi tiroidite granulomatoase, cu celule gigante sau pseudotuberculoase.

Baze etiopatogenice. Etiologia apare virală; se întîlnesc ca o complicaţie a faringitelor, în epidemiile gripale sau alte infecţii virale. Identificarea virusului este rar posibilă, în unele cazuri fixarea complementului a fost pozitivă pentru virusul urlian, în altele pentru adenovirusuri de tipuri variate. Inflamaţia tiroidei poate fi globală, localizată la un lob, sau la un nodul, uneori cu caracter „migrator."

Baze clinice. Durerea este spontană, cu iradiaţii spre ureche sau mandibulă, exacerbată la mişcările capului, sau la deglutiţie. Fenomenele pot fi locale sau/şi generale, frison, transpiraţie. Leucograma arată leucocitoză şi limfocitoză, VSH este foarte crescută, valorile α_2-globulinelor şi fibrinogenului sînt în general crescute.

Baze fiziopatologice. Funcţia tiroidiană reflectă alterarea parenchimului tiroidian. În formele acute, distrugerea integrităţii foliculilor tiroidieni determină eliberarea HT stocaţi în tiroglobulină, dar şi a altor proteine iodate, uneori fiind prezenţi anticorpi la tiroglobulină; PBI este crescut, dar fenomenele de hipertiroidie sînt rareori întîlnite. Biosinteza HT este scăzută prin lezarea celulelor tiroidiene, RIC este diminuat sau absent, nu se modifică după TSH. La 4 săptămîni de la debut scintigrama este negativă; se pozitivează la circa 8 săptămîni. După severitatea leziunilor, faza toxică poate dura de la 3 săptămîni la 3 luni, în cazurile uşoare această fază fiind moderată sau absentă. În faza de regenerare RIC se normalizează, înaintea normalizării PBI. Hipotiroidia sau mixedemul permanent este o complicaţie foarte rară.

Tratamentul tiroiditei subacute este foarte variat. Tratamentul cu antibiotice din grupul tetraciclinelor a dat rezultate variabile. În cazurile uşoare s-a recomandat aspirina şi repaus. Se poate utiliza butazolidina în doze individualizate, pentru perioada de stare şi întreţinere, 6—12 mg şi respectiv 3—6 mg/kilocorp pe zi. Se preferă corticoterapia, cu prednison 10 mg, de 3—4 ori pe zi, timp de 3 săptămîni, continuată la nevoie în doze descrescînde. În cazurile severe, pentru scurtarea fazei acute se poate indica roentgenterapia locală. Este necesară asocierea T_3 sau T_4 pentru supresiunea funcţiei TSH şi substituţia tiroidiană.

Tiroidita cronică este reprezentată de boala Hashimoto, numită şi struma limfomatoasă, guşa limfadenoidă sau tiroidita limfocitară.

Baze etiopatogenice. Caracteristica afecţiunii este prezenţa în ser a anticorpilor antitiroglobulinici şi antimicrosomali. Tiroidita limfomatoasă este atribuită unui proces autoimun primar, prin defect al homeostaziei imunologice. Patogenia autoimună primară este susţinută de asociaţiile cu alte afecţiuni autoimune endocrine şi neendocrine, cu insuficienţa corticosuprarenală (sindrom Schmidt), paratiroidiană, diabet, cu anemii (anticorpi antimucoasă gastrică sau antifactor intrinsec), cu artrita reumatoidă, sindromul Sjögren etc. Caracterul genetic este susţinut de prezenţa şi a altor afecţiuni tiroidiene (boala Graves-Basedow) în familie.

Tiroidita cronică are incidenţă mai mare la femeile de vîrstă mijlocie, debutul este insidios sau subacut, guşa este difuză sau lobulată, consistenţa fermă. Funcţia tiroidiană este în general scăzută şi PBI redus, în cursul evoluţiei putînd fi perioade de compensare cu PBI normal. Stimularea cu TSH determină creşteri inferioare normalului. Proteinele serice arată creşterea absolută şi relativă a γ-globulinelor, ceea ce o diferenţiază de tiroiditele subacute; VSH este crescută. Anticorpii antitiroglobulinici sînt detectaţi prin reacţiile amintite. Testele menţionate nu sînt patognomonice pentru boala Hashimoto; ele pot fi prezente la titruri mai scăzute în unele tireotoxicoze, guşi, cancer tiroidian, după tratamente cu radioiod. Ele sînt uneori prezente şi în mixedemul primar al adultului, cu hipoplazie tiroidiană, ceea ce sugerează o variantă a tiroiditei cronice, sau stadiul ei final, ipoteză susţinută de examenele anatomopatologice, care au arătat infiltraţii limfoide sau procese de scleroză la nivelul ţesutului tiroidian restant.

Tratamentul tiroiditei cronice este limitat. Corticoterapia este indicată în stadiile evolutive, scade volumul tiroidei şi titrul anticorpilor, dar fenomenele reapar la întreruperea tratamentului, iar corticosteroizii nu sînt indicaţi în tratamente prelungite. Tratamentul recomandat este cel substitutiv, cu HT, T_4 sau combinații $T_4 + T_3$. Tratamentul chirurgical este indicat în cazurile în care persistă volumul crescut al tiroidei și în suspiciunea unei asociații cu cancer tiroidian (rare).

11.3.4. NEOPLAZIILE TIROIDIENE

Aproximativ 0,5% din cancerele clinice sînt tiroidiene, incidența după examenul *post-mortem* fiind mai mare (0,8—2%).

Au fost grupate în benigne și maligne. Prima categorie include: a) adenoamele foliculare cu variantele embriofetale, celulele Hürthle, coloide; b) papilare; c) mixte, foliculo-papilare; d) teratoame.

A doua categorie cuprinde formele maligne diferențiate: adenocarcinomul folicular, papilar, mixt (cu incidența cea mai mare), medular și formele nediferențiate, anaplazice. Tumorile pot fi uni- sau pluricentrice.

Etiologia este obscură. Ereditatea nu pare să aibă vreun rol. Incidența este mai mare la femei — 4:1 — și crește cu vîrsta. Frecvența crescută în zonele endemice sugerează o supralicitare a TSH sau o corelare cu structura nodulară a gușii. Incidența după iradieri este crescută în perioada copilăriei, tiroida fiind mai sensibilă în această epocă (în special la 3—4 ani), dar nu exclude alte perioade ale vieții.

Activitatea tiroidiană este alterată în funcție de structura histopatologică a tumorii, de gradul de diferențiere; cancerul folicular concentrează radioiodul, cel papilar rareori; tumorile nediferențiate nu concentrează.

Turnover-ul HT apare mai rapid în funcție de procesul compensator, raportul MIT/DIT și raportul T_3/T_4 pot fi crescute. Unele observații arată defecte în sinteza HT, sau cantități crescute de G sau alte proteine iodate tiroidiene (prealbumine). Tumorile pot fi încapsulate, invadante, cu metastaze. Metastazele tumorilor diferențiate devin funcționale după extirparea tumorii tiroidiene și pot menține starea de eutiroidie, cu prezența de T_3 în circulație.

Diagnosticul clinic se face de cele mai multe ori tardiv, cînd extensia tumorii sau metastazele sînt prezente. Examenele de laborator nu sînt specifice. Se admite că celulele tiroidiene canceroase fixează iodul, dar nu îl organifică, eliberîndu-l rapid. Pentru delimitarea tumorii, unii autori preferă utilizarea ^{99}Tm pertechnetat iar pentru identificarea țesutului canceros (sinteze proteice) selenometionină. Diagnosticul pozitiv se face prin puncție bioptică sau examen histopatologic intraoperator. Trebuie suspectați nodulii solitari necaptanți, care dau incidența cea mai mare de cancer. Datele statistice neconcordante, între 5—24%, sînt atribuite criteriilor variate în selecționarea cazurilor, incidența crescută fiind în cele care au utilizat mai multe criterii: evoluția mai rapidă a nodulului, modificarea consistenței, reducerea mobilizării, fenomene de compresiune (recurent), aspectul scintigramei.

Tratamentul este chirurgical, examenul biopsic intraoperator fiind obligatoriu. Tiroidectomia este totală, cu extirparea nodulilor limfatici pericapsulari, la nevoie disecare largă cu extirparea ganglionilor regionali. Complicațiile sînt frecvente: leziuni ale recurenților sau ale paratiroidelor. Tratamentul postoperator se orientează după malignitatea tumorii și stadiul evolutiv. În cancerele anaplastice este indicată roentgenterapia externă — în formele inoperabile începîndu-se cu acest tratament. În formele benigne, tratamentul se face cu HT în doze supresive; în formele maligne diferențiate, cu sau fără metastaze, se aplică tratament cu raioiod. Metastazele pot fi funcționale, chiar în cazurile în care leziunea primară a fost nefuncţională. Pentru creşterea radioiodocaptării este necesară stimularea TSH endogen prin antitiroidiene, depleţie de iod, sau administrarea de TSH exogen. Reacţiile adverse ale radioiodoterapiei în dozele mari aplicate (100—200 mc) sînt cele cunoscute: neutropie, trombocitopenie, efectele mutagene la distanţă (ultimele neconfirmate de studiile longitudinale).

11.4. SINDROAMELE PARATIROIDIENE

Parathormonul (PTH) secretat la nivelul celulelor paratiroidiene principale şi clare *(water clear cells)* este format dintr-un lanţ polipeptidic unic, cu 84 aminoacizi. Se sugerează şi existenţa unui pre-PTH care are adăugată o hexapeptidă. Obţinerea pe cale sintetică a unor secvenţe de 33—34 a.a., unele cu activitate biologică, ca şi observaţiile asupra heterogenităţii PTH plasmatic, sugerează că PTH este un prohormon, forma activă fiind reprezentată de lanţuri mai scurte, scindarea hormonului producîndu-se în celulele paratiroidiene şi/ sau în ţesuturi periferice.

PTH, hormon cu acţiune hipercalceminată, are rolul de a menţine calcemia în limitele normalului, în absenţa paratiroidelor valorile calcemiei fiind la sau sub 6 mg 100 ml. Sinteza şi secreţia PTH este reglată, prin mecanism de *feed-back*, de Ca ionic, secreţia hormonului variind în sens invers concentraţiei plasmatice a ionului de Ca (stimulată de hipocalcemie, redusă în hipercalcemie). Raporturile cu vitamina D sînt încă neclare. Unele acţiuni ale PTH, ca cea intestinală, osoasă, apar dependente de prezenţa vitaminei D necesară sintezei proteinei de transport a Ca ionic. Alte observaţii sugerează intervenţia PTH în conversiunea vitaminei D în derivaţi activi (1,25-dihidroxicolecalciferol), consideraţi în prezent ca hormoni.

PTH stimulează absorbţia intestinală de calciu şi *turnover*-ul osos, reduce *clearance*-ul renal de Ca şi Mg, creşte *clearance*-ul de P, Na, K, induce hipercalcemie şi hipofosfatemie. Acţionează la nivelul tuturor ţesuturilor cu transport activ de Ca (dentiţie, cristalin, sistem nervos). Ca mecanism de acţiune s-a sugerat creşterea permeabilităţii celulare pentru Ca ionic, modificarea distribuţiei Ca ionic intracelular, prin stimularea transportului de la mitocondrii la citosoli şi activarea proteinkinazelor cAMP-dependente.

Dozarea radioimunologică a PTH, introdusă în clinică, este încă în studiu, discordanţele cu starea clinică fiind interpretate ca datorite heterogenităţii hormonului circulant.

În metabolismul calciului intervine şi un al doilea hormon — calcitonina — secretat la nivelul celulelor interfoliculare tiroidiene, celulele C.

Calcitonina (CT) umană a fost izolată din cancerul medular tiroidian. Structura este asemănătoare cu a altor specii cercetate, are 32 aminoacizi şi o punte disulfidică, secvenţele fiind diferite cu specia. Hormonul a fost obţinut pe cale sintetică. CT este un hormon hipocalcemiant, secreţia variază în raport direct cu concentraţia plasmatică a Ca ionic, este stimulată de valorile crescute ale calcemiei şi redusă de hipocalcemie. Acţiunea principală a CT este la nivelul osului, unde se opune acţiunii PTH, promovînd stocarea rezervelor minerale. La nivelul renal, CT creşte *clearance*-ul de Ca şi Mg, dar şi de P, Na, K, ultima acţiune fiind independentă de PTH. CT induce hipocalcemie şi hipofosfatemie.

Rolul CT în metabolismul calciului este neclar. Se consideră, cel puțin la mamifere, că PTH are rol major în reglarea metabolismului mineral; CT apare cu rol accesor, în special în ajustarea perioadelor de hipercalcemie, secreția este stimulată de unii enterohormoni, ca gastrina. Patologia atribuită tulburărilor secreției de CT este încă în discuție. CT se administrează în osteoporoze cu rezultate discutabile, și are eficiență în boala lui Paget.

11.4.1. SINDROAMELE HIPOPARATIROIDIENE

Baze etiopatogenice. Cauza obișnuită a hipoparatiroidismului este lezarea paratiroidelor în cursul intervențiilor pe tiroidă, incidența fiind mai mare în tiroidectomiile totale (2—2,5%), față de cele subtotale (0,5%). Incidența încă crescută este atribuită și utilizării antitiroidienelor de sinteză, în tratamentul preoperator. Insuficiența paratiroidiană postoperatorie trebuie deosebită de hipocalcemiile tranzitorii, întîlnite în unele tireotoxicoze și datorite absorbției crescute de Ca în scheletul modificat metabolic de HT („foame de calciu").

Leziuni paratiroidiene după iradieri, hemoragii, infecții se întîlnesc rar. În forma idiopatică, frecventă la sexul feminin, paratiroidele sînt atrofice. Asocierea cu tiroidita cronică sau/și cu insuficiența corticosuprarenală sugerează în unele cazuri o patologie autoimună. La copii poate fi asociată moniliazei. Hipoparatiroidismul neonatal, datorit unei disgenezii paratiroidiene asociată sau nu aplaziei timice, este foarte rar; obișnuit este tranzitor și atribuit inhibiției paratiroidelor fetale prin hipercalcemie maternă. A fost descrisă și o formă familială, legată de sex.

Insuficiența paratiroidiană se însoțește de scăderea absorbției intestinale de Ca, mobilizare osoasă redusă, hipocalcemie cu hipocalciurie (dacă valorile calcemiei scad sub 7—8 mg/100 ml), hipofosfaturie cu hiperfosfatemie secundară, fenomene de excitabilitate neuromusculară caracteristice.

Baze clinice și paraclinice. Hipoparatiroidismul se manifestă clinic prin fenomene de excitabilitate neuromusculară, tetanie. Clinic se prezintă sub formă acută și cronică. Forma acută este frecventă în insuficiența postoperatorie, dar episoade acute pot apărea și în forma cronică, decompensată prin variate noxe. Manifestările acute, crizele de tetanie sînt precedate de amorțeli sau crampe ale extremităților, urmate de spasm carpopedal, caracteristica spasmului carpal fiind „mîna de mamoș", la copii stridor laringian sau convulsii generalizate. În tetania cronică simptomatotologia este variată: oboseală, slăbire musculară, paloare, amorțeli ale extremităților, fibrilații musculare. Evidențierea formei cronice se face prin cercetarea excitabilității neuromusculare (semnul Chwostek și Trousseau) și prin cercetarea tulburărilor trofice: piele și păr uscat, tulburări trofice ale unghiilor, cataractă lenticulară, la copii hipoplazii dentare, defecte de smalț.

Unele spasmofilii normocalcemice, deseori asociate nevrozei, pot fi forme de tetanie latentă, decompensate prin factori variați care intervin în disocierea Ca ionic sau în mecanismele de transport și mobilizare osoasă a Ca (alcaloze, hiperfosfatemie, exces hormonal: CT, glucagon, estrogeni).

Confirmarea diagnosticului se face biochimic, electric și radiologic.

Examenul biochimic arată valori scăzute ale Ca total și ionic (normal 9—10,5 mg/100 ml (2,25—2,63 mmol/l), iar Ca ionic 5,9—6,3 mg/100 ml

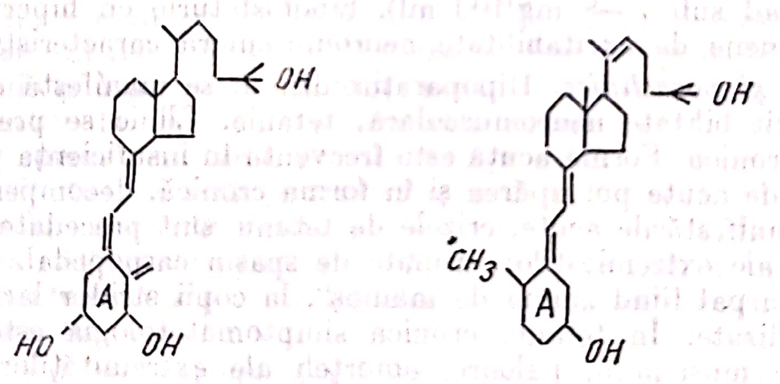
(1,35—1,55 mmol/l), excreția renală în 24 ore fiind de cca 300 mg (7,5 mmol). Fosfatemia crescută uneori peste 6 mg/100 ml este caracteristică tetaniei paratireoprive.

Examenele electrice arată o ECG cu alungirea intervalului Q-S, EMG este pozitivă cu dublete și triplete, EEG apare mai puțin specifică, deseori cu descărcări de unde teta-delta, bilateral sincrone.

Examenul radiologic evidențiază densificări osoase, hipoplazii ale rădăcinii incisivilor (la copii) și în unele forme familiale sau idiopatice, calcifieri punctate, bilaterale și simetrice ale ganglionilor bazali.

Tratamentul, care urmărește readucerea calcemiei la valorile normale, este în funcție de formă (acută sau cronică). În forma acută, obișnuit postoperatorie, se administrează în perfuzie 20 ml de Ca gluconat 10%—2 ml/minut (se poate repeta la 4 ore). Perfuzia se administrează cu mare atenție la bolnavii cu cord sensibilizat la acțiunea Ca ionic (digitalizat). În forma acută se mai poate administra i.m. extractul de paratiroidă în doze de 50—150 U.S.P., la 12—24 ore. Se asociază sedative, barbiturice sau cloralhidrat. După trecerea crizei se continuă cu administrarea orală a sărurilor de Ca și regim sărac în fosfat; laptele și derivatele lactate, gălbenușul de ou, bogate în Ca dar și în P, sînt limitate. La nevoie se asociază hidroxid de aluminium pentru reducerea absorbției intestinale de P. Valorile crescute ale fosfatemiei reprezintă un factor important în criza tetanică, aceasta apărînd rar în hipocalcemiile însoțite de hipofosfatemie (rahitism, exces de calcitonină).

Dacă insuficiența postoperatorie nu are caracter tranzitoriu și este definitivă, se aplică tratamentul cronic. Extractele hormonale sînt insuficient purificate și au efect toxic în administrare îndelungată. Se preferă tratamentul cu vitamina D, ergocalciferol sau dihidrotachisterol. Ergocalciferolul se administrează în doze de 25 000—50 000 U pe zi (dozele mari sînt necesare în absența PTH, care intervine în conversiunea vitaminei D). Se preferă dihidrotachisterolul (A T_{10}), cu structura apropiată 1,25 $(OH)_2$CC, în doze de 1—5 mg pe zi (fig. 11.11). Se începe cu dozele maxime care se scad în raport



1,25 $(OH)_2$ CC

25 (OH) DEHIDROTAHISTEROL (INEL A INVERSAT)

Fig. 11.11. — 1,25 $(OH)_2$ CC

cu corectarea hipocalcemiei. În hipoparatiroidism, vitamina D nu pare să stimuleze resorbţia tubulară de P, efectul fosfaturic fiind atribuit hipercalciuriei. Valorile calcemiei trebuie controlate periodic. Episoadele hipercalcemice se întîlnesc la ambii steroli şi apar mai mult secundare alterărilor renale, decît unei acţiuni directe. După unele observaţii, dozele mari favorizează infarctul miocardic. Hipercalcemia asociată hiperfosfatemiei favorizează calcifierile ectopice. La apariţia semnelor de hipercalcemie se recomandă întreruperea tratamentului şi reluarea în doze mai mici. În cazuri severe se indică hidratarea cu seruri saline şi cortizon 100—200 mg/24 ore. În unele cazuri de hipoparatiroidism cu rezistenţă completă, parţială sau intermitentă la vitamina D, s-au introdus, cu rezultate bune, preparate hidroxilate de calciferol (1 OHCC şi 1,25 $(OH)_2CC$).

Terapia cu săruri de Ca în doze adecvate, 1,5—3 g/zi, poate fi de asemenea eficientă. ClCa, superioară prin conţinutul mai bogat în Ca şi efectul acidifiant, nu poate fi administrată pe perioade lungi din cauza iritaţiilor digestive. Sărurile de Mg pot fi asociate celor de Ca, în cazurile însoţite de hipomagneziemie, magneziul fiind şi un stimulator al secreţiei PTH.

În hipoparatiroidismul postoperator corectarea insuficienţei tiroidiene este necesară pentru creşterea sensibilităţii la tratamentul vitaminic.

11.4.1.1. PSEUDOHIPOPARATIROIDISMUL

Afecţiunea descrisă de Albright în 1942 este o tulburare genetică, legată de cromozonul X, dominantă, cu penetraţie variabilă. În afara excitabilităţii neuromusculare se caracterizează prin prezenţa unei condrodistrofii atipice (statură mică, scurtarea metacarpilor şi metatarselor), uneori demineralizare osoasă, sau calcifieri ectopice. Întîrzierea mintală este o altă caracteristică.

Paratiroidele sînt prezente, hiperplazice, hipocalcemia nu se reduce la PTH exogen. S-a sugerat un defect de receptor renal, ipoteză confirmată de observaţii recente, care au arătat prezenţa PTH circulant şi lipsa creşterii excreţiei renale de cAMP după PTH exogen. Tratamentul recomandat este cu săruri de Ca. Observaţii — încă neconfirmate — sugerează că administrarea vitaminei D dihidroxilate ar induce sensibilitatea la PTH endogen.

11.4.2. SINDROAMELE HIPERPARATIROIDIENE

Baze etiopatogenice. Hiperparatiroidismul este primar şi secundar. Forma primară este obişnuit datorată unui adenom format din celule principale, rareori multiplu, sau carcinom. Tumori dezvoltate pe ţesut paratiroidian ectopic, predominante în mediastinul anterior, sînt relativ frecvente (după unele statistici circa 20%). Hiperparatiroidismul poate fi datorat şi unei hiperplazii primare a celulelor clare, care poate interesa toate paratiroidele, sau unei hiperplazii pseudoadenomatoase a celulelor principale. Ultima este considerată ca formă genetică, autosomală, dominantă, cu mare penetraţie şi expresivitate variată. Se poate întîlni ca formă izolată, sau asociată altor adenoame endocrine funcţionale sau nefuncţionale, pituitare, pancreatice etc. *(multiple endocrine neoplasia, type 1)*. Hiperparatiroidism cu caracterele formei primare poate fi produs şi de PTH ectopic, secretat la nivelul unor tumori maligne.

Hiperparatiroidismul secundar poate apărea în afecţiunile cronice însoţite de hipocalcemie: rahitism primar şi secundar, în disfuncţiile tubulare renale (diabet fosfaturic, acidoză tubulară, sindrom Fanconi), insuficienţe renale cronice, în tulburări de malabsorbţie.

Forma terţiară reprezintă o formă secundară severă sau prelungită, care a devenit autonomă. A fost descrisă în sindromul de malabsorbţie şi în bolile renale cronice, mai recent în hemodializă, sau după homotransplantele renale. Hiperparatiroidismul probabil este anterior, o consecinţă a leziunilor renale, dar devine evident după corectarea azotemiei.

Secreţia excesivă de PTH produce creşterea resorbţiei intestinale de Ca, creşterea mobilizării osoase cu hipercalcemie şi hipercalciurie, iar prin efect renal hiperfosfaturie şi hipofosfatemie secundară. În stimulări intense sau prelungite apar calcifierile tisulare — în special renale — şi leziunile osoase.

Baze clinice şi paraclinice. Simptomele sînt variate în raport cu sindromul umoral, visceral şi osos. Hipercalcemia moderată este asimptomatică, valorile crescute se însoţesc de scăderea apetitului, greaţă, vărsături, constipaţie, poliurie cu polidipsie, deshidratare, hipotonie musculară în special proximală, tendinţe psihonevrotice. Calcifierile tisulare sînt caracteristice: depuneri de microcristale în tubii renali şi parenchim (nefrocalcinoză), în condiţii favorizante (nefrolitiază), calcifieri pancreatice, ale capsulelor articulare, tendoanelor, conjunctivelor. Modificările osoase apar evidente în cazurile cu evoluţie îndelungată. Examenul radiologic arată: decalcifieri ale calotei, subperiostale (falange), în claviculă, femur; formaţii chistice şi tumori brune, osteoblastoame sau osteoclastoame (imaginile radiologice sînt asemănătoare), în mandibule, coaste, pelvis, oasele lungi; deformări ale coloanei, toracelui, pelvisului, fracturi spontane. În statistici recente incidenţa nefrocalcinozei şi litiazei renale este de 47% şi a osteozei fibrochistice de 13%.

Dintre examenele biochimice sînt de reţinut: calcemie variabil crescută, deseori normală, în jurul a 11 mg%, foarte crescută în carcinoame (peste 15 mg%). Proba la cortizon (30—50 mg prednison timp de 5 zile) poate da indicaţii asupra originii extraparatiroidiene (sarcoidoză) a hipercalcemiei. Valorile fosfatemiei sînt scăzute, ale fosfatazei alcaline şi hidroxiprolinei urinare crescute. Recent s-a introdus dozarea radioimunologică a PTH (normal 0,15—1,0 ng/ml).

Probe dinamice sînt utilizate pentru diferenţierea formei primare de cea secundară; cercetarea PTH sau a *clearance*-ului renal de P, înainte şi după perfuzie cu Ca, diferenţiază forma primară de cea secundară; valorile nu se modifică în adenom şi se reduc în hiperplazii secundare.

Tumoarea paratiroidiană poate fi uneori decelată prin examen clinic, dar de cele mai multe ori localizarea este dificilă şi sînt studiate tehnici variate pentru localizarea ţesutului hiperactiv. Seleno-metionina radioactivă a dat rezultate variabile, cateterismul venos selectiv cu cercetarea PTH în: jugulare, subclaviculare, cava superioară sau inferioară, a fost utilizat în suspiciunile adenoamelor ectopice.

Tratamentul este chirurgical în adenom, extirparea tumorii iar în hiperplazii albaţia paratiroidelor, cu păstrarea a 30—50 mg dintr-una din glandele uşor accesibile, pentru a se reinterveni la nevoie. Recidivele sînt mai frecvente în hiperplazii, cînd extirpările sînt incomplete, mai rar în adenom, deşi apariţia unui al doilea adenom la interval de cîţiva ani a fost menţionată. În evoluţia postoperatorie, bolnavii cu leziuni osoase pot prezenta fenomene hipocalcemice severe, în restabilirea homeostaziei osoase fixarea de Ca fiind crescută prin activitatea osteoblastică.

În cazurile cu hiperparatiroidism moderat, sau la vîrstnici, terapia orală cu fosfat poate reduce calciuria şi creşte mineralizarea osoasă. Dozele sînt empirice, între 1 —2 g/24 ore (uneori mai mari), în soluţie de fosfat sodic şi trisodic. Tratamentul poate produce accidente: hipocalcemie, calcifieri ectopice, insuficienţă renală.

Pentru corectarea hipercalcemiei s-a introdus calcitonina, efectul ei este de scurtă durată, 8 U.I. la 6 ore; pentru osteoporoză se administrează steroizi anabolizanţi.

În hiperparatiroidismul secundar se corectează cauza care a produs reacţia paratiroidiană.

11.5. SINDROAMELE MEDULOSUPRARENALE

Catecolaminele — dopamina (DA), noradrenalina (NA), adrenalina (A) — sînt fenoli dihidroxilaţi cu lanţ lateral aminic. Sînt sintetizaţi la nivelul ţesutului cromafin, sistemului adrenergic periferic şi nervos central. În sinteza lor, substratul este tirozina provenită din hidroxilarea fenilalaninei sau din alimentaţie, treapta iniţială importantă şi limitativă fiind hidroxilarea tirozinei în dihidroxifenilalanină (Dopa). În treapta următoare Dopa, sub acţiunea Dopa-carboxilazei este convertită în dihidroxifeniletilamină, Dopamină (DA), primul produs cu activitate biologică. Conversiunea DA în NA este catalizată de dopamin-β-oxidază şi a NA în A de feniletanol N metil-transferază (PNMT), ultimul sistem enzimatic fiind specific celulelor cromafine.

Catecolaminele sintetizate sînt stocate în granulaţii la nivelul celulelor cromafine, axonilor adrenergici şi dopaminergici, depozitele fiind relativ mari. Depozitele tisulare apar relativ constante, deşi într-un continuu interschimb — eliberare şi refixare — din sinteza locală sau din circulaţie. Această eliberare este lentă şi relativ refractară la stimuli, spre deosebire de eliberarea rapidă, indusă de stimularea nervoasă şi de aminele simpaticomimetice. Metabolizarea hormonilor apare în funcţie de mecanismul eliberării, în eliberarea lentă predominant prin dezaminare sub acţiunea monoaminoxidazei (MAO), în eliberarea rapidă, prin catecol-o-metil-transferază (COMT), metaboliţii dezaminaţi putînd suferi şi procesul de metilare, sau invers cele metilate — dezaminarea. Metaboliţii urinari reprezintă un produs total, dar nu necesar activ, al catecolaminelor.

Un număr de substanţe interferează sinteza catecolaminelor; astfel, produşi metilaţi de tipul α-metil-tirozinei sau metil-Dopa (Aldomet) substituie substratul activ, dînd produşi metilaţi inactivi; disulfiramul blochează conversiunea DA în NA, alţii interferează fixarea (acumularea, reacumularea), depozitarea sau eliberarea hormonilor din granulaţii. Procesul de fixare este distinct de cel de depozitare şi poate fi interferat diferit; cocaina şi imipramina blochează fixarea, nu depozitarea; rezerpina interferează stocajul. Inhibitorii de MAO sau COMT interferează metabolismul catecolaminic.

Acţiunile fiziologice şi metabolice ale catecolaminelor sînt mediate prin receptori specifici, grupaţi clasic în α- şi β-receptori, pentru β-receptori sugerîndu-se mai multe tipuri. Se acceptă că α-receptorii sînt asociați predominant, dar nu exclusiv, mecanismelor excitatorii (constrictive), iar β-receptorii mecanismelor inhibitorii (relaxante), ultimii fiind asociați și acțiunilor metabolice. Cel puțin pentru efectele metabolice acțiunea apare corelată formării de cAMP, ceea ce sugerează asocierea unor β-receptori cu sistemul adenilat-ciclazei. Hormonii care potențează activitatea catecolaminelor ar favoriza formarea de cAMP adițional.

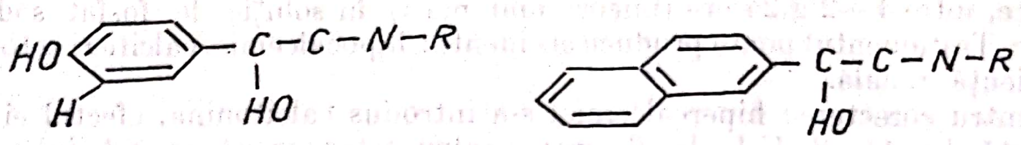


Fig. 11.12. — Structura β-adrenergicelor și β-blocantelor.

Utilizarea blocanților specifici de α-receptori (fentolamina) și de β-receptori (propranolol), inclusiv a blocantului β_1-receptor (practolol) (fig. 11.12), a permis aprofundarea mecanismelor de acțiune, în special metabolice și hormonale, dar nu sînt încă elucidate corelațiile între efectele fiziologice și metabolice. Adrenalina (A), cu efect metabolic mai accentuat decît NA, produce glicogenoliză hepatică, cu hiperglicemie și hiperkaliemie, glicogenoliză musculară, cu creșterea lactacidemiei, lipoliză cu creșterea concentrației plasmatice a acizilor grași liberi, glicerolului și lipoproteinelor, creșterea MB fiind sugerată ca secundară efectelor metabolice. Acționează asupra secreției unor hormoni prin α- și β-receptori; inhibă secreția insulinei prin α-receptori și stimulează secreția prin β-receptori; stimulează secreția hormonului de creștere prin α-receptori și a reninei prin β-receptori.

Secreția catecolaminelor este evaluată prin cercetări plasmatice și urinare. Concentrația plasmatică este mică, a A de cca 44 pg/ml, a NA de cca 180 pg/ml, în ortostatism crescînd în special valorile NA. În excreția urinară de 24 ore, o mică fracțiune a CA apar sub formă liberă 60 μg (0,36 μmol), cea mai mare parte sub formă de metaboliți metilați și desaminați de tipul acidului vanilmandelic, 7 mg (35 μmol) și ca produse numai metilate (normetanefrine) 1 mg (5,5 μmol). Acidul homovanilic (HVA), metabolit al dopaminei, se cercetează în suspiciunea unei tumori secretante de dopamină.

Testele dinamice de stimulare și inhibiție sînt mai puțin utilizate în prezent. Pentru stimulare, testul la histamină 0,025—0,050 mg i.v., înlocuit cu tiramină 5 mg, diluată în 5 ml ser fiziologic i.v. În ambele teste se urmărește tensiunea arterială timp de cîteva minute (la histamină creșterea la 2′, la tiramină mai tardiv).

Testele de inhibiție sînt mai puțin specifice; se utilizează blocantele de α-receptori, fentolamina (Regitin) 5 mg i.v.; testul se consideră pozitiv la o scădere a tensiunii arteriale cu minimum 35/25 mm Hg.

Rolul catecolaminelor nu trebuie limitat la efectele periferice. Observațiile din ultimele decade au fost concentrate asupra catecolaminelor sistemului nervos central, al cărui *pool* este independent de cel periferic, permeabilitatea hematoencefalică fiind redusă pentru catecoli aminați, cu excepția zonei pituitare și E. M. Rolul sistemului aminergic central în integrarea neuroendocrină hipotalamică, ca și variatele anomalii ale catecolaminelor privind: valorile concentrației, prezența metaboliților anormali, alterarea sensibilității receptorilor etc., observate în unele afecțiuni neurologice (Parkinson), sau psihice (schizofrenie, sindroame anxioase) sugerează o patologie mai complexă corelată sistemului catecolaminic. În prezent patologia periferică este limitată la tumorile dezvoltate pe celulele cromafine sau ganglionare, forma hiperplazică nefiind conturată ca entitate clinică.

Baze etiopatogenice. Celulele cromafine, ca și celulele ganglionare, au origine comună, simpatogoniile care derivă din creasta neurală. Tumorile sînt formate din celule cromafine (feocromocitoame benigne sau maligne) și ganglionare (ganglioneuroame), sau celule nediferențiate medulare și ganglionare (feocromoblastoame, neuroblastoame, simpatoblastoame).

Frecvența cea mai mare o au feocromocitoamele benigne, unilaterale, dezvoltate intramedular, mai rar extramedular (13%). Într-un număr de cazuri, în special la copii, pot fi multiple, intra- și extramedulare. Formele bilaterale pot fi asociate sau nu altor afecțiuni: neurofibromatozei, hemangioblastoamelor (bolile Hippel-Lindau, Sturge-Weber), cancerului medular tiroidian sau poliadenomatozei endocrine *(multiple endocrine neoplasia, type 2)*. Feocromocitoamele maligne rare (2—12%) sînt evidențiate în special prin prezența metastazelor în ficat, plămîni.

Ganglioneuroamele sînt tumori benigne, fiind dezvoltate pe celule diferențiate. Neuroblastoamele ca și simpatoblastoamele apar obișnuit paravertebral, pe linia de migrare a simpatogoniilor, dar pot fi și intramedulare. Au incidență mai mare la copii și sînt obișnuit maligne, dau metastaze în nodulii limfatici, ficat, schelet.

Baze clinice și paraclinice. Simptomatologia este în funcție de hormonul secretat în exces: A, NA, DA sau Dopa.

În feocromocitom, hipertensiunea arterială paroxistică este caracteristică‘ dar nu obligatorie —, este prezentă în circa 30% din cazuri, în 65% are caracter permanent, cu sau fără crize hipertensive, iar în 5% este absentă. La copii, hipertensiunea cu caracter permanent se întîlnește în 92% din cazuri. Atacurile tipice sînt produse de variați factori stresanți (stări emotive, eforturi, traume). Crizele se însoțesc de palpitații, transpirații profuze, greață, vărsături, paloare, dureri epigastrice sau substernale, cefalee, amețeli, anxietate, după criză stare de oboseală și poliurie.

În cazurile cu exces de NA s-a semnalat creșterea sudorației și hipotensiunea posturală și în excesul de A, colaps circulator, atribuit acțiunii puternice pe β-receptori. Hipertensiunea permanentă cu evoluție îndelungată și leziuni vasculare poate lua caracterul hipertensiunii esențiale, sau hipertensiunii maligne.

Tulburările metabolice cele mai evidente sînt ale metabolismului glucidic: scăderea toleranței la glucoză, uneori hiperglicemie și glicozurie, reversibile prin extirparea tumorii.

În neuroblastoame, simpatoblastoame, ganglioneuroame, hipertensiunea arterială nu este obligatorie; într-un număr de cazuri s-a menționat diareea, raporturile acestei tulburări cu secreția catecolică nefiind precizate.

Examenele de laborator au arătat în feocromocitom valori crescute ale catecolaminelor urinare și valori foarte crescute în urinile colectate după criza paroxistică. Valorile A și NA, care pot depăși 500 μg/24 ore, sînt explicate prin concentrațiile foarte crescute la nivelul tumorii — de 10—70 de ori mai mari față de țesutul normal. Raportul NA/A variază foarte mult, obișnuit valorile NA fiind mai mari. Valorile A orientează asupra localizării tumorale, fiind crescute, față de normal, în 89% din tumorile intramedulare. În rare cazuri pot fi prezenți metaboliții precursorilor (Dopa, DA).

În neuroblastoame, ganglioneuroame, cercetările hormonale arată prezența metaboliților precursorilor catecolaminici (dopa, dopamină), în special a acidului homovanilic. Prognosticul este mai bun în cazurile cu secreție catecolaminică NA, A.

Localizarea tumorii se face uneori clinic, dacă tumoarea este voluminoasă. Retropneumografia, asociată sau nu aortografiei, poate da indicații în localizările intramedulare, dar din cauza accidentelor se preferă pielotomografie. S-au mai introdus ecografia, tomografia axială computerizată, dozarea catecolaminelor în vena cavă, iar mai recent scintigrafia. Localizarea tumorilor extramedulare este dificilă; în formele maligne se pot evidenția metastaze în afara zonelor topografice caracteristice țesutului cromafin.

Tratamentul este cel chirurgical. Riscul operator, incidența crescută a mortalității (circa 13%), datorită eliberării masive de catecolamine, necesită o pregătire atentă, prealabilă intervenției. Sînt utilizați blocanți de α-receptori; se începe cu fenoxibenzamină, tratament care se aplică discontinuu 5—7 zile înainte de operație 10—20 mg la 6—8 ore, doza totală cca 50 mg/zi. Preoperator se administrează fentolamină cu acțiune mai rapidă, 1—2 mg i.v., sau oral, la 2 ore. Se pot asocia blocante de β-receptori, tip propranolol, pentru a preveni tahicardia și aritmia. Tratamentele se aplică cu prudență, blocarea receptorilor avînd inconveniente în tratamentul hipotensiunii postoperatorii. Unii autori preferă preoperator competitori ai sintezei de catecolamine de tipul α-metiltirozinei. În tratamentul preoperator se mai pot asocia doze mici de scopolamină.

Hipotensiunea postoperatorie are incidență mai mare în formele cu hipertensiune permanentă. Utilizarea NA în combaterea hipotensiunii se face cu prudență, acest hormon avînd posibilitatea de a induce hipovolemie, factor important în șocul postoperator. Transfuziile cu sînge sau plasmă postoperator, sau în momentul apariției hipotensiunii arteriale reduc incidența șocului. În cazurile cu rezistența β-receptorilor adrenergici, datorită tratamentului preoperator, se preconizează utilizarea angiotensinei. Corticoterapia nu pare indicată în cazurile necomplicate, funcția CS nefiind afectată în feocromocitom, dar are indicație majoră în formele cu tumori bilaterale.

11.6. SINDROAMELE CORTICOSUPRARENALE

Steroizii corticosuprarenali sînt sintetizați din colesterol, convertit la nivelul mitocondriilor în steroizi cu 21 carboni — pregnenolon (Δ_5) — secvența următoare fiind conversiunea în progesteron (Δ_4). În sinteza steroizilor activi urmează 3 hidroxilări succesive în C_{17} αOH, 21 și 11 βOH. Sînt sintetizați două categorii de steroizi hidroxilați și nehidroxilați în 17α. Seria hidroxilată în 17α formează steroizi glicoregulatori: 17α OH progesteron, 11 deoxicortizol, cortexolon sau substanța S (hidroxilat în 17α și 21) și cortizolul, substanța F (hidroxilat în 17α, 21 și 11β). Seria nehidroxilată în 17α formează: 11 deoxicorticosteron, cortexon sau DOC (hidroxilat în 21) și corticosteronul (hidroxilat în 21 și 11β). Din precursori nehidroxilați în 17α este sintetizat și aldosteronul.

Androgenii corticosuprarenali se formează din seria hidroxilată în 17α, 17 OH pregnenolon şi 17 OH progesteron, care sînt convertite în steroizi cu 19 carboni prin scindarea lanţului lateral. Mai importanţi sînt: dehidroepiandrosteronul (DHA) Δ_5 şi androestenedionul Δ_4. Conversiunea acestor precursori aromatizabili în hormoni sexuali activi se face în cea mai mare parte extracorticosuprarenal.

Au fost puse în evidenţă numeroase defecte de sinteză cu caracter genetic şi de fratrie. Severitatea este în raport cu treptele de sinteză afectate — iniţiale sau finale — şi cu suprafeţele enzimatice interesate, integral sau parţial. Dintre defecte menţionăm: defectul de conversiune a colesterolului în pregnenolon, de conversiune a pregnenolonului în progesteron, de 21 hidroxilază, prin care este compromisă sinteza cortizolului, defectul de 11 β hidroxilază cu exces de precursori 11 deoxi, defecte în sinteza aldosteronului. Unele defecte sînt mixte.

Excreţia urinară normală în 24 ore diferă după vîrstă şi sex. La bărbatul adult normal 17 oxo (keto) steroizii între 8,6—24,3 mg (30—85 μmol)/zi, la femei între 5,7—17,2 mg (20—60 μmol)/zi. Metaboliţii 17 oxogenici (hidroxi) steroizii la bărbat 8,6—23 mg (30—80 μmol)/zi, la femei 5,7—17,2 mg (20—60 μmol/zi).

În circulaţie, corticosteroizii sînt legaţi de globuline plasmatice specifice (CBG sau transcortine), o mică fracţiune liberă fiind activă. Valoarea şi capacitatea de legare este influenţată de factori variaţi: CBG-ul creşte în timpul sarcinii şi după estrogeni. Valorile corticosteroizilor plasmatici variază cu ritmul circadian, la ora 9 a.m. sînt: cortizol între 6—26 μg/100 ml (170—720 mmol/l), la miezul nopţii $<$ 8 μg/100 ml (220 mmol/l), aldosteron 0—17 ng/100 ml.

Independent de ritmul circadian, secreţia cortizolică apare discontinuă, episodică, unii autori evidenţiind ritmuri ultradiene.

Toţi steroizii CS au acţiuni glico- şi mineraloregulatorii. Corticosteroizii glicoregulatori de tipul cortizolului au acţiuni anabolice la nivel hepatic şi catabolice în ţesuturile extrahepatice (piele, muşchi, ţesut adipos, osos, limfocite). La nivel hepatic creşte transportul de aminoacizi, gluconeogeneza prin stimularea piruvatcarboxilazei şi PEP carbochinazei şi este favorizată sinteza de acizi nucleici şi proteine. În ţesuturile extrahepatice inhibă utilizarea glucozei, transportul de aminoacizi în ţesuturi şi sinteza de acizi graşi în ţesutul adipos, proteoliza şi lipoliza fiind stimulate. Creşterea producţiei de uree şi corpi cetonici apare ca o consecinţă a mobilizării periferice şi transportului în ficat. Mecanismul de acţiune apare diferit, hepatic prin inducţie enzimatică, extrahepatic prin mecanisme care includ activarea adenilciclazei, unele efecte fiind contracarate de insulină.

Mineraloregulatorii au acţiune majoră asupra Na, intervenind la nivelul tuturor ţesuturilor cu interschimb ionic Na/K activ (renal, salivar, sudoripar, muscular). La nivel renal, steroizii cresc resorbţia de Na la nivelul tubului distal şi secreţia de K şi H. În administrări cronice, prin expansiunea volumului intravascular şi extracelular, apare fenomenul de „scăpare", reprezentat de o diureză sodică în prezenţa unei excreţii excesive de K. În aceleaşi condiţii s-a semnalat creşterea excreţiei de Mg şi Ca. Steroizii sensibilizează receptorii vasculari la acţiunea factorilor presori.

Reglarea funcţiei CS se face prin sistemul hipotalamohipofizar. CRF-ul hipotalamic eliberează corticotropul hipofizar care acţionează asupra structurii şi funcţiei CS. Ca mecanism s-a sugerat acţiunea asupra adenilciclazei, cAMP-ul fiind necesar activităţii sistemelor enzimatice implicate în treptele iniţiale ale steroidogenezei.

În condiţii bazale operează sistemul de *feed-back* negativ, eliberarea factorilor hipotalamohipofizari fiind în funcţie de valoarea cortizolului liber circulant. În condiţii de stress operează un mecanism independent, inhibiţia producîndu-se numai la valori ridicate de cortizol.

Reglarea secreţiei mineraloregulatorilor, tip aldosteron, este mai complexă. Secreţia bazală este menţinută de sistemul hipotalamohipofizar prin corticotrop, dar este sensibilă şi la alţi factori importanţi în menţinerea volumului şi constanţei compartimentului intravascular. Astfel, secreţia aldosteronului variază în raport invers cu valoarea natremiei şi direct cu valoarea kaliemiei. Corelaţiile cu sistemul renină-angiotensină au importanţă deosebită, angiotensina stimulează secreţia aldosteronei, iar aldosteronul inhibă secreţia reninei. Mecanismul principal de reglare al adosteronului nu este bine cunoscut.

Investigările funcţiei CS sînt complexe, valorile bazale ale steroizilor plasmatici sau urinari sînt orientative, pentru precizarea sediului leziunii fiind necesare probe dinamice.

Valoarea funcţiei CS se apreciază prin administrarea de ACTH exogen 25—40 U, în 500 ml ser fiziologic, în perfuzie 4—6 ore 2 zile, sau ACTH retard i.m.; în prezent se preferă ACTH sintetic 0,25 mg. Se urmăreşte cortizolemia sau metaboliţii urinari (Porter-Silber).

Funcţia corticotropă se apreciază prin proba la metyrapon (Metopyron) 30 mg/kilocorp. Reducerea sintezei cortizolului prin blocarea 11 β hidroxilazei determină, prin *feed-back* negativ, stimularea hipotalamohipofizară şi secreţia precursorilor cortizolici (substanţa S). Se mai poate utiliza pitresina, cu acţiune similară factorului hipofizeotrop.

Pentru cercetarea funcţiei hipotalamice şi răspunsului la stress se utilizează testul la insulină 0,10—0,15 U/kilocorp sau la pirogene bacteriene 5 ng/kilocorp.

Tulburările sistemului de *feed-back* în cazurile hiperfuncţionale se apreciază prin proba supresiei corticotrope la dexametazon (Superprednol). Administrarea a 2 mg × 2 (0,5 la 6 ore timp de 2 zile) inhibă secreţia normală şi scade excreţia urinară a 17 OHCS; în hiperplazii supresia se produce la doze mari, 8 mg × 2; în tumori secreţia nu este inhibată. Se mai cercetează ritmul circadian plasmatic sau urinar (urini colectate pe 12 ore) (7—19, 19—7).

Investigările se completează cu examene biochimice: TTG, natremia, kaliemia, lipide plasmatice; examene radiologice: şaua turcească, retropneumoperitoneu pentru depistarea tumorii CS; mai recent, scintigrafia cu colesterol marcat, iodocolesterol (I^{131} 19 colesterol).

11.6.1. SINDROAMELE CORTICOSUPRARENALE HIPOFUNCŢIONALE

11.6.1.1. INSUFICIENŢA CORTICOSUPRARENALĂ

Baze etiopatogenice. Insuficienţa corticosuprarenală (CS) poate fi primară sau secundară. Insuficienţa primară este datorită unui proces tuberculos care interesează ambele suprarenale (cauză frecventă în statisticile europene) sau atrofiei primare a CS, proces posibil autoimun (cauză frecventă în statisticile americane, în prezent și în statisticile europene). În cazuri mai rare leziunile pot fi datorate amiloidozei, histoplasmozei, blastomicozei, luesului, neoplaziilor sau metastazelor, toxicelor sau factorilor iatrogeni.

Insuficiența secundară se întîlnește în panhipopituitarism, asociată altor insuficiențe hormonale, foarte rar ca insuficiență izolată.

Insuficiența acută este produsă de hemoragiile corticosuprarenale bilaterale la nou-născut după travaliu prelungit, forceps, reanimare viguroasă, în copilărie în cursul unor bacteriemii (sindrom Waterhouse-Friederichsen), la adult sau vîrstnici în urma unor tromboze arteriale sau venoase. Formele hemoragice acute însoțite de colaps sînt distincte de criza addisoniană care poate surveni în cadrul unei insuficiențe cronice, diagnosticată sau nu, decompensată prin factori stresanți, sau de cea apărută la întreruperea bruscă a corticoterapiei.

Insuficiența corticosteroidă determină tulburări în metabolismul electrolitic: pierdere renală și extrarenală de Na. În criză, vărsăturile și diareea agravează depleția electrolitică și deshidratarea, din care rezultă contracția spațiului intravascular și azotemia. Hiperkaliemia, care poate avea de asemenea o origine dublă, renală și extrarenală, ar explica acidoza metabolică din criza addisoniană. Diureza întîrziată este datorită creșterii secreției ADH-ului, secundară deshidratării, chiar în prezența hemodiluției; hipoglicemia apare evidentă în condiții de stres.

11.6.1.1.1. *Insuficiența cronică primară (boala Addison)*

Baze clinice și paraclinice. Tetrada considerată caracteristică — astenia, hipotensiunea arterială, tulburările gastrointestinale (anorexia, inapetența), pigmentația — nu este patognomonică insuficienței CS. Unele semne reflectă deficiența mineralo- sau glicoregulatorie, altele — ca pigmentația — creșterea secreției corticotrope, a cărei sinteză este în prezent stabilită ca fiind asociată MSH-ului.

Investigările funcției CS includ probele dinamice cu ACTH. Administrarea ACTH-ului se face cu prudență, stimularea excesivă a CS putînd precipita criza. În cazurile tipice, valorile bazale ale steroizilor sînt scăzute și nu cresc la stimulare. Răspunsuri atipice pot reflecta un stadiu evolutiv, sau forme etiopatogenice diferite. Răspunsuri la limită, sau cu epuizare rapidă, reprezintă probabil stadii evolutive și necesită control periodic. În rare cazuri descrise de Abu Haydar și colab., valorile bazale sînt normale, dar răspunsul la stimulare absent. Forma ar reprezenta un stadiu compensator, de stimulare maximală corticotropă, CS devenind insensibil la stimulul exogen. Alte cazuri cu simptomatologie caracteristică și valori bazale foarte scăzute, răspuns normal sau chiar exagerat la stimulare cu ACTH și secreția corticotropă prezentă (proba la Metopyron pozitivă), sugerează o tulburare a *feed-back*-ului homeostatic.

Între probele indirecte menționăm cercetarea natremiei și kaliemiei (prima scăzută — ultima crescută), *clearance*-ul de apă (proba Robinson-Kepler) obișnuit întîrziat, glicemia scăzută, TTG crescut. Examene complementare sînt necesare pentru decelarea etiologiei: examen radiologic pentru cercetarea calcifierilor în zonele corticosuprarenale, intradermoreacția la tuberculină, reacții serologice pentru lues, cercetarea anticorpilor corticosuprarenali (prezenți în 63% din cazurile cu insuficiență autoimună).

Tratamentul este substitutiv, steroidul de elecţie fiind cortizonul, cu efect şi asupra retenţiei de Na. Cortizonul este inactiv, dar administrat oral sau parenteral este convertit în organism în cortizol prin 11 β dehidrogenază. Dozele administrate sînt apropiate celor secretate de CS normală, în funcţie de vîrstă. La adult doza de cortizon este 25—50 mg/24 ore, la copii mici 10—20 mg, la copii mari 15—37 mg (circa 20 mg/m^2 suprafaţă). Steroidul are viaţă biologică scurtă, timpul de înjumătăţire de 80—120′, aproximativ 90% fiind eliminat în primele 24 ore. Se administrează oral în 2 reprize, la mese, pentru a se evita tulburările gastrice, preferabil în raport cu ritmul secreţiei normale, 25 mg dimineaţa, 12,5 mg seara. Dozele se măresc la 100—200 mg/24 ore în caz de infecţii intercurente (asociindu-se antibioticelor), intoxicaţii, traume, intervenţii chirurgicale, chiar minore. În lipsă, se poate utiliza prednisonul în doze echivalente (1 mg aproximativ 4—5 mg cortizol). Efectul de retenţie a Na fiind mai mic necesită asocierea mineraloregulatorilor.

În cazurile cu deficit mineraloregulator necorectabil prin cortizon, se asociază ClNa 1—2 g de 3 ori pe zi sau deoxicorticosteron acetat (DOCA) injectabil, 5 mg/24 ore (la copii 1—2 mg). Steroidul este incomod de aplicat, dar forma sublinguală s-a dovedit ineficientă. Se mai pot administra injecţii lunare cu trimetilacetat de DOC, preferabil 9 α fluorocortizol (fludrocortizol) oral 0,1—0,2 mg/24 ore (la copii 0,05), asociat cortizonului; dozele pot fi crescute în anotimpurile calde. În caz de supradozaj, se recomandă aplicarea discontinuă a steroidului, la 2—3 zile, reducerea ClNa, la nevoie introducerea ClK, dublarea dozelor de cortizon. În cazurile cu fenomene de hipokaliemie, administrarea i.v. de ClK; în cazurile cu edeme introducerea diureticelor, după tratament prealabil cu ClK.

Observaţiile acumulate în timp arată că insuficienţa corticosuprarenală cronică nu are contraindicaţie pentru sarcină. Terapia este necesară în special în primul trimestru, cînd apare o exacerbare a simptomelor: astenie, greaţă, vărsături; în ultimele 2 trimestre tratamentul poate fi aplicat discontinuu. Dozele trebuie mărite în timpul travaliului (100—200 mg/24 ore), tratamentul fiind continuat după expulzia fătului, pentru a se preveni criza addisoniană. Observaţiile n-au arătat creşterea semnificativă a incidenţei anomaliilor congenitale la gravidele tratate cu corticosteroizi.

Tratamentul etiologic trebuie asociat în toate cazurile în care s-a stabilit cauza insuficienţei corticosuprarenale. Terapia antituberculoasă este indicată în cazurile cu antecedente tuberculoase, în special pleurale şi cu intradermoreacţia pozitivă. Tratamentul este recomandat în stadii iniţiale, cu interesare parţială corticosuprarenală, în care se poate produce recuperarea funcţională. Etiologia luetică (mai rară) necesită de asemenea aplicarea tratamentului respectiv. Ca medicaţie adjuvantă se recomandă: vitamina C, steroizii anabolizanţi.

Asocierea insuficienţei CS cu patologia tiroidiană hipo- sau hiperfuncţională apare relativ frecvent. Insuficienţa tirosuprarenală (sindromul Schmidt) este considerată ca datorită unui proces autoimun şi tratamentul este aplicat ca în patologia autoimună. În asocierea cu hipertiroidismul, astenia şi pigmentaţia sînt accentuate şi cordul este mărit, în contrast cu cordul „în picătură“ caracteristic insuficienţei corticosuprarenale cronice. În perioada activă a hipertiroidiei se recomandă dublarea dozelor de cortizon şi asocierea tratamentului cu mineraloregulatori.

Asocierea cu diabetul zaharat este mai rară şi tratamentul mai dificil de controlat. Fenomenele de deshidratare pot apărea de timpuriu prin exagerarea pierderii de Na datorită diurezei osmotice produsă de glicozurie. Tratamentul cu mineraloregulatori şi supleerea cu ClNa sînt necesare. Pentru menţinerea balanţei cortizol-insulină se recomandă aplicarea cortizolului în doza minimă necesară, în jurul a 30 mg/24 ore, insulina în amestec, cristalină şi lentă, în proporţii de 1:2 în cursul dimineţii şi de 1:1 seara. Regimul va fi mai bogat în glucide.

Pentru evitarea decompensărilor, bolnavii cu insuficienţă corticosuprarenală sînt instruiţi să crească dozele de cortizon în orice împrejurare care creşte solicitarea CS (eforturi prelungite, infecţii, intoxicaţii alimentare, intervenţii chirurgicale) şi să se adreseze medicului, sau unei unităţi medicale, cînd apar primele semne de decompensare.

11.6.1.1.2. *Insuficienţa corticosuprarenală acută*

Baze clinice. Simptomatologia diferă în raport cu etiopatogenia. Apoplexia CS a nou-născutului se însoţeşte de hiperpirexie, tahipnee, cianoză, convulsii, masa hemoragică putînd fi uneori palpabilă în zona retroperitoneală. În sindromul Waterhouse-Friedrichsen (hemoragia corticosuprarenală secundară coagulării intravasculare difuze ca cea produsă de septicemia cu meningococ), primele simptome sînt: dureri abdominale difuze, greaţă, vărsături, diaree, cefalee. Temperatura creşte progresiv, apare cianoza generalizată, purpura. Interesarea sistemului nervos se traduce prin convulsii, stare stuporoasă, comă. În faza finală, temperatura şi tensiunea arterială scad brusc, moartea survenind în faza de şoc ireversibil. În tromboze, simptomele sînt de abdomen acut, cu dureri mai intense lateroombilicale.

În insuficienţa produsă de adrenalectomie, hipofizectomie sau întreruperea bruscă a corticoterapiei, colapsul vascular este rar, predomină fenomenele de deshidratare şi febră.

Criza addisoniană are simptomatologie variabilă, se poate instala gradat, însoţindu-se de vărsături, diaree, deshidratare cu creşterea hematocritului şi azotemie, sau apare brusc cu şoc şi comă. Uneori febra este unicul simptom.

În tratamentul insuficienţei acute se administrează dozele de corticosteroizi adecvate stării de stress, lichide care conţin electroliţii necesari combaterii stării de deshidratare, glucoză pentru corectarea hipoglicemiei, medicaţie pentru susţinerea tensiunii arteriale, antibiotice pentru combaterea infecţiei, cînd este prezentă. În timpul tratamentului se controlează hematocritul, ureea, Na, K, glicemia.

Steroidul solubil (21 fosfat sau hemisuccinat de cortizol, sau prednison) se asociază perfuziei (5—10% glucoză în soluţie salină izotonică 1 000 ml). Doza administrată iniţial este de 100 mg cortizol. Tratamentul se repetă în primele 24 de ore pînă la doza totală de 200—300 mg cortizol şi 3 000—3 500 ml lichide. Acest volum corespunde la circa 6% din greutatea ideală, estimîndu-se că în crizele (chiar severe) gradul de deshidratare depăşeşte rareori 10% din volumul total. În hiponatremii severe se utilizează iniţial soluţia salină 3%. În cazurile în care prin rehidratare hiperkaliemia dispare, se adaugă 20—40 mEq K în 2-a şi a 3-a perfuzie, administrarea continuîndu-se în funcţie de valorile kaliemiei. În cazurile de şoc, dozele de cortizol pot depăşi 500 mg/24 ore, asociindu-se medicaţia presoare (noradrenalină). În șocurile severe, terapia se suplimentează cu plasmă sau sînge. În cazurile cu infecții, se adaugă antibiotice. În infarct sau hemoragii corticosuprarenale se administrează vitaminele K, C, noradrenalină în perfuzie (4 mg/litru/sec.), oxigen.

Dozele se reduc în funcție de evoluție. În cazurile ameliorate, tratamentul se continuă a doua zi cu cortizon 25—50 mg la 6—8 ore i.m. și se introduce dieta hidrică, dacă bolnavul se poate alimenta. Din a treia zi, cortizonul se poate admininistra pe cale orală, în doze divizate și se continuă ca în insuficiența cronică.

La copii, hemisuccinatul de cortizon se administrează în doze de 1—2 mg/kg, doza totală fiind de 25—150 mg/24 ore la copii mici, 150—250 mg la copii mari, lichidele infuzate fiind de asemenea calculate la circa 100 ml/kg. În deshidratările severe se adaugă mineraloregulatori, substanțe presoare, la nevoie plasmă.

11.6.1.1.3. *Hipoaldosteronismul și analdosteronismul.*

Sînt afecțiuni rare, considerate ca defecte izolate în sinteza de aldosteron. Observațiile publicate au fost la copii și vîrstnici, ultimii prezentînd hiperkaliemie și pierderi moderate de Na. În unele cazuri s-au găsit valori scăzute ale reninei și angiotensinei plasmatice și s-a sugerat un defect primar în sinteza sau eliberarea reninei. Valorile reninei apar scăzute la vîrstnici, răspunsul aldosteronului la angiotensina exogenă fiind normal.

11.6.2. SINDROAMELE CORTICOSUPRARENALE HIPERFUNCȚIONALE

În sindroamele hiperfuncționale excesul este predominant sau exclusiv pe un grup de corticosteroizi: glicoregulatori (sindrom Cushing), mineraloregulatori, aldosteron (sindrom Conn), DOC, androgeni (sindrom adrenogenital). În defectele de hormonogeneză, tulburarea poate fi disociată: secreție deficitară de cortizol și excesivă de androgeni.

11.6.2.1. SINDROMUL CUSHING

Baze etiopatogenice. Sindromul Cushing este mai rar primar (25%), obișnuit fiind secundar unor leziuni hipotalamohipofizare (70%).

Forma primară este ACTH-independentă, sub formă de adenom, rar carcinom, interesează una din suprarenale, excepțional ambele, sau se dezvoltă pe țesut corticosuprarenal ectopic.

S-a sugerat și o formă hiperplazică primară, dar aceasta ar putea reprezenta o formă secundară cu evoluție microadenomatoasă, devenită independentă de stimulul hipotalamohipofizar.

Forma secundară este ACTH-dependentă iar hiperplazia corticosuprarenală bilaterală poate fi datorită:

— excesului de corticotrop hipofizar, prin adenom bazofil (1% din tumorile hipofizare), obișnuit microadenom sau adenom mixt. Primul caz a fost publicat de Cushing în 1932 și forma poartă numele autorului, boala Cushing;

— dereglării hipotalamice, posibil prin exces de CRF;

— secreţiei ectopice de corticotrop (carcinom bronşic, pancreatic, hepatom, timom).

A fost descrisă şi o formă de pseudo-Cushing la etilici al cărei mecanism de producere nu este încă elucidat.

Forma iatrogenă, mai frecventă decît cea spontană, apare în cursul corticoterapiei intense şi de durată; după unele statistici determină 20% din mortalitatea prin medicamente.

În excesul spontan, sau produs de corticosteroizi glicoregulatori, predomină tulburările metabolismului proteic şi glucidic. Efectul catabolic şi antianabolic se traduce prin: osteoporoză, scăderea masei musculare, striuri, tulburări de creştere la copii. Stimularea gliconeogenezei, glicogenolizei şi scăderea utilizării glucozei în ţesuturile periferice determină scăderea toleranţei la glucide şi — în funcţie de capacitatea compensatorie insulinică — hiperglicemie şi diabet steroid.

Baze clinice şi paraclinice. Manifestările clinice se instalează progresiv, evoluţia poate fi lentă sau rapidă. Fenomenele sînt tipice: facies în lună plină, pletoric, depunere adipoasă centripetă cervicală (ceafă de bizon) şi trunculară, cu respectarea membrelor (subţiri şi prin diminuarea maselor musculare), laxitatea peretelui abdominal, modificări ale tegumentelor (striuri atrofice), alterări ale peretelui vascular, echimoze. Hipertensiunea arterială este frecventă. Fenomenele de virilizare au incidenţă variabilă, de asemenea tulburările funcţiei gonadice şi psihoza steroidă. La copii depleţia proteică apare mai redusă, dar creşterea este interesată. Forme moderate sau atipice sînt relativ frecvente şi investigaţiile hormonale necesare.

Examenele de laborator stabilesc diagnosticul de sindrom cortizolic şi disting forma primară de cea secundară. Excreţia crescută a metaboliţilor 17 OHCS (Porter-Silber) poate orienta diagnosticul. Interpretarea este dificilă în cazurile incipiente sau la limită, în malnutriţie, afecţiuni hepatice, sau în prezenţa altor factori care pot influenţa raportul între valorile secreţiei de cortizol şi a metaboliţilor urinari. Aşa de exemplu, terapia cu anticonvulsivante poate determina devierea metabolismului cortizolului. Se pot utiliza şi alte metode: dozarea cortizolului plasmatic sau urinar liber, ritmul circadian etc. Probele dinamice sînt utilizate pentru diferenţierea formei hiperplazice de cea tumorală: astfel, proba de stimulare cu ACTH, proba la Metyrapon, probele de supresie la dexametazon dau răspuns pozitiv în forma hiperplazică şi negativ în cea tumorală. Răspunsurile paradoxale ale cortizolemiei au fost interpretate ca datorate hormonogenezei cu caracter intermitent.

Investigările hormonale se completează cu analizele biochimice: glicemia, TTG, electroliţii şi ureea sanguină. Explorările radiologice pot pune în evidenţă modificarea şeii turceşti, în special în tumorile mari, mixte; pneumografia retroperitoneală, cu sau fără tomografie, scintigrafia cu iodocolesterol, sau aortografia pot localiza sediul, în caz de tumori. Radiografia coloanei vertebrale poate da indicaţii asupra osteoporozei.

În forme determinate de ACTH ectopic (carcinom bronşic), valorile foarte crescute ale secreţiei steroide produc pierderi proteice accentuate, hiperglicemie cu glicozurie, hipertensiune arterială, dar lipsesc caracteristicile clinice ale sindromului (facies pletoric, topografia adipoasă, striurile).

Cushing iatrogen. În studiile amănunțite ale lui Liddle, administrarea corticosteroizilor, în doze nefiziologice determină la cîteva ore reducerea eliberării de ACTH și β MSH, scăderea secreției CS, creșterea catabolismului proteic, a proceselor de dezaminare, producției de uree, secreției de acid uric, K, Ca, P, scăderea excreției de Na și Cl, cu creșterea tranzitorie a diurezei de apă. Toleranța la glucide scade, crește secreția insulinei și depunerea de glicogen hepatic, scad eozinofilele și limfocitele circulante, sînt suprimate procesele inflamatorii și alergice. După cîteva zile scade răspunsul CS la ACTH, este suprimată imunitatea celulară, scad și limfocitele fixe (timus, ganglioni), se produce inhibiția parțială a TSH, apare obezitatea centripetă, striurile. După cîteva săptămîni este inhibat GH, descresc gamaglobulinele, este stimulată eritropoieza, crește tensiunea arterială, apare hirsutismul. După cîteva luni tabloul clinic exprimă acțiunile cumulative metabolice, apar: atrofiile musculare, cutanate, defectele de cicatrizare, osteoporoza. Efectele persistă toată durata tratamentului, revenirea este în funcție de dozele administrate, durata tratamentului, vîrstă, predispoziții familiale la diabet sau hipertensiune arterială, alimentație și alți factori. În administrări prelungite care depășesc un an, la întreruperea acesteia valorile ACTH-ului revin la normal în aproximativ 2 luni; revenirea la valori normale a secreției corticosteoide este însă tardivă, după 9 luni. Din aceste motive se recomandă terapia de substituție, ca în boala Addison, timp de 9—12 luni.

Tratament. În tumorile CS tratamentul este numai chirurgical. Avînd în vedere atrofia corticosuprarenalei contralaterale, unii autori recomandă, înainte de intervenție, tratament cu ACTH retard timp de cîteva zile. În ziua intervenției se administrează i.v. hemisuccinat de cortizon 100—200 mg/24 ore, care se continuă postoperator pînă cînd hormonul poate fi administrat pe cale orală. Ulterior dozele se scad progresiv, în funcție de răspunsul CS restante la stimulare cu ACTH. Tratamentul poate dura cîteva luni, revenirea funcționalității unei suprarenale atrofiate fiind înceată. În carcinoame, rezultatele sînt în funcție de stadiul evolutiv al tumorii (încapsulată, metastatică). În formele cu metastaze se pot utiliza inhibanți ai steroidogenezei: op'DDD (Lysodren, Mitotane, 1—20 g/zi), aminoglutetimidă, care blochează conversiunea colesterolului în pregnenolon (250—500 mg × 3/zi), sau alți inhibitori ai sintezei de cortizol de tipul metyrapon-ului, eventual asociați. Durata de viață este însă limitată (2 ani).

În tratamentul formelor hiperplazice, încă se discută dacă intervenția trebuie să suprime sursa corticotropă sau corticosteroidă. În ambele situații, intervenția trebuie să distrugă cît mai mult țesut secretor, în intervenția pe hipofiză aproximativ 90%, în cea pe CS, unii autori recomandînd ablația bilaterală totală. Din observațiile noastre pe 130 de cazuri, alegerea terapiei trebuie să aibă în vedere criterii multiple: etiopatogenice, clinice (severitate, interesare viscerală, asociații morbide), stadiul și viteza evoluției (rapidă, lentă), posibilitatea evoluției spre formă independentă, răspunsul la tratamentele anterioare.

În prezența tumorii pituitare, în formele incipiente, atipice sau moderate, intervenția pe hipofiză este indicată. Sînt aplicate două metode: chirurgicală în tumorile mixte și mari și iradierea, cu indici de vindecare mai mare la copii. Intervenția pe suprarenale este indicată în toate cazurile severe, cu evoluție rapidă, ca și în cazurile în care participarea pituitarei nu este certă, sau cînd există suspiciunea evoluției spre forma autonomă microadenomatoasă. Intervenţia pe CS se face într-un singur timp (transabdominal) sau în doi timpi (postero-lateral). În primul timp se extirpă una din suprarenale, în al doilea ablarea subtotală, neeconomică (pînă la 80%) a corticosuprarenalei rămase, tehnică utilizată în secţia de chirurgie a Institutului de endocrinologie (fig. 11.13).

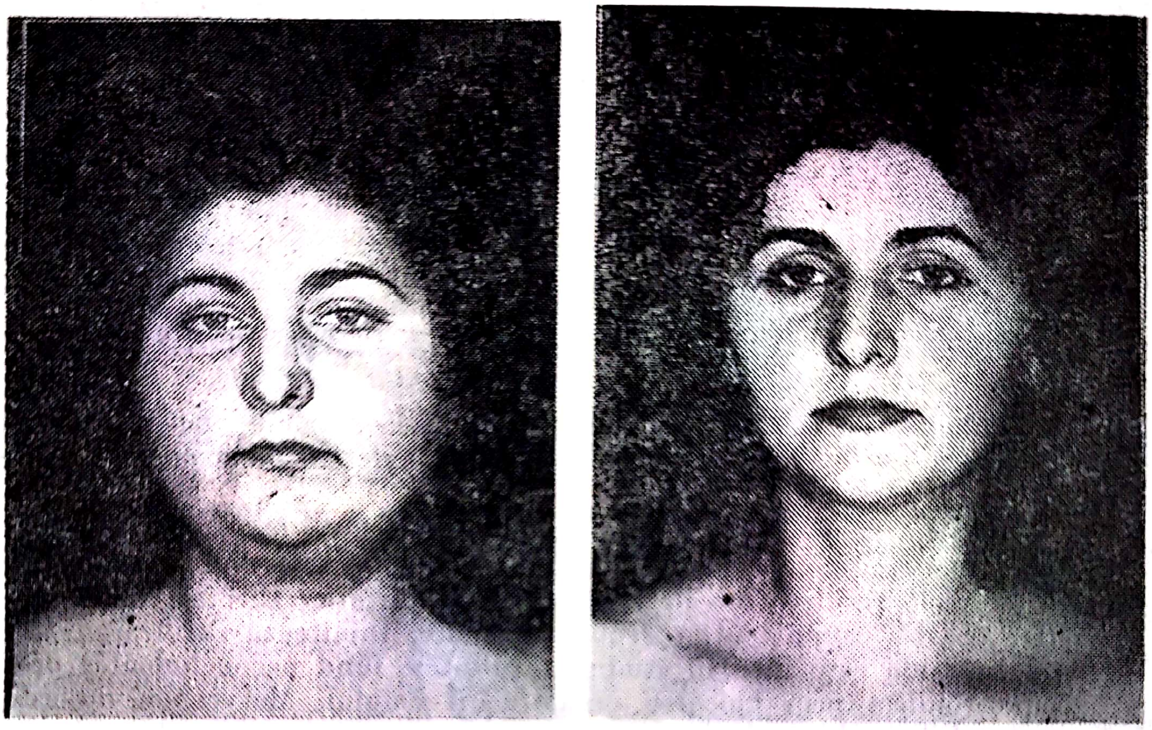


Fig. 11.13. — Boală Cushing, înainte şi după suprarenalectomie.

Independent de tehnică, sînt necesare o serie de măsuri preoperatorii: echilibrarea metabolică, controlul glicemiei, natremiei, tulburărilor cardiovasculare, a diabetului şi psihozei steroide. Utilizarea inhibitorilor steroidogenezei de tipul op'DDD (10 g/24 ore, doze care se scad treptat la 3 g), a aminoglutetimidei (Elipten) sau Metyrapon-ului, a fost de asemenea indicată în tratamentul preoperator (fig. 11.14). În noaptea care precede intervenţia şi în dimineaţa respectivă se administrează acetat de cortizon în doze de 50—100 mg. Anterior anesteziei se administrează în perfuzie hemisuccinat de cortizol 100 mg/l în soluţie salină sau/şi dextroză, care se repetă, doza de cortizol în ziua operaţiei fiind între 300—400 mg/24 ore. Dacă evoluţia este favorabilă, tratamentul se continuă a doua zi cu perfuzia de cortizol 100—200 mg/24 ore, în zilele următoare 50 mg acetat de cortizon i.m. la 12 ore; ulterior dozele se reduc la 50 mg/24 ore, administrarea putînd fi continuată pe cale orală. Reducerea dozelor se face treptat, sub controlul electroliţilor şi al tensiunii arteriale, ajungîndu-se la dozele de substituţie în cîteva luni. În cazurile cu recidive, o nouă intervenţie este necesară.

În 10—15 % din cazurile cu ablare totală a CS, sau în cazurile cu ablaţie totală şi cu bont nefuncţional, pot apare adenoame hipofizare cu lărgirea şeii turceşti (sindrom Nelson). Aceste tumori a căror evoluţie a fost favorizată de insuficiența CS, se însoțesc de excreția excesivă de corticotrop și MSH și explică pigmentația intensă a bolnavilor. Posibilitatea acestei complicații recomandă supravegherea bolnavilor suprarenalectomizați: controlul terapiei, apariția pigmentației, examenul radiologic al șeii turcești. În prezența tumorii se recomandă radioterapie iar în formele rezistente sau cu tumori voluminoase, hipofizectomie. Sindromul Nelson poate apare uneori și după hipofizectomie, probabil prin ablarea incompletă a adenoamelor hipofizare.

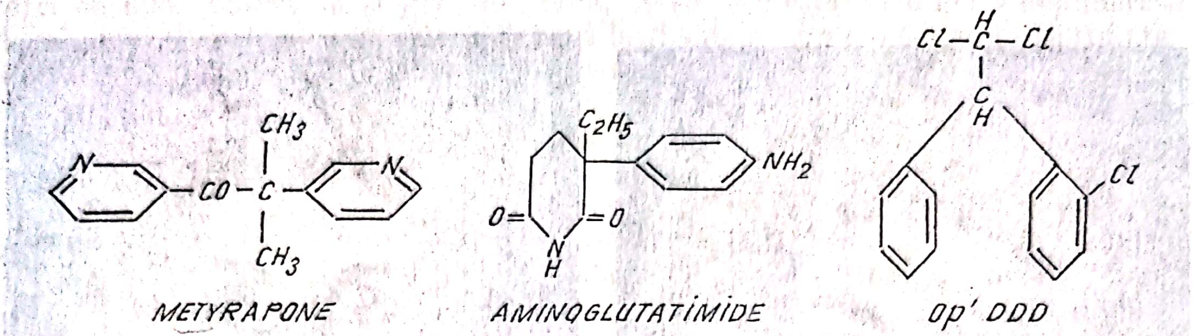


Fig. 11.14. — Inhibitori ai biosintezei steroizilor corticosuprarenali.

Tratamentul medical al sindromului Cushing este în cercetare. Inhibantele steroidogenezei sînt indicate în tratamentele de scurtă durată, preoperatorii, în formele recidivate, sau în cancerul metastatic. Efectele toxice ale op'DDD: greață, somnolență, erupții cutanate, limitează utilizarea lor. Aminoglutetimida este încă în studiu, rezultatele fiind neconcludente; produce hipotiroidism prin blocarea organificării iodului. Metyrapon nu este indicat în forma hiperplazică.

11.6.2.2. HIPERALDOSTERONISMUL

Baze etiopatogenice. Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn) este datorit unei tumori benigne, de cele mai multe ori unilaterale (90%), sau unei hiperplazii primare, uneori congenitale. Secreția excesivă de aldosteron mai poate fi datorată unui carcinom corticosuprarenal sau metastazelor în glanda CS (carcinom bronșic sau de prostată).

Hiperaldosteronismul secundar implică creșterea secreției de aldosteron, printr-o stimulare extrasuprarenală a zonei glomerulare, cu stimul izolat sau asociere de stimuli. După clasificarea lui Conn și colab. este grupat în 3 categorii:

1. Anomalii ale sistemului renină-angiotensină:

a) cu hipertensiune arterială: hipertensiune malignă, esențială, renală sau renovasculară, tumori secretante de renină;

b) fără hipertensiune: sindrom Bartter (hiperplazia juxtaglomerulară prin defect tubular, cu pierdere de Na, sau insensibilitate vasculară la agenții presori), variate tulburări renale (insuficiență renală cronică, sindrom nefrotic, acidoză tubulară), sarcină, tratament cu estrogeni.

2. Secreţie anormală corticotropă, sensibilă la supresia cu dexametazon.
3. Anomalii în metabolismul potasiului.

În unele cazuri severe, cu exces de renină (rinichi ischemic), hiperaldosteronismul secundar poate evolua spre forme independente.

Secreţia excesivă de aldosteron produce modificări electrolitice caracteristice cu fenomenele secundare: hipertensiune arterială, paralizie hipokaliemică, tulburări renale.

Baze clinice şi paraclinice. Diagnosticul clinic al hiperaldosteronismului primar este uneori dificil fără examene de laborator. Simptomele principale sînt: hipertensiune arterială de severitate variabilă, dar nu de tip malign, poliurie şi polidipsie, slăbire musculară, asemănătoare celei din paralizia periodică familială.

Examenele de laborator arată: hipernatremie şi hipokaliemie, alcaloză hipokaliemică, defecte în concentrarea urinii, poliurie pitresinrezistentă, atribuite depleţiei de K (rinichi kaliopenic). Valorile aldosteronuriei sînt inconstant crescute (valori de 55 μg/24 ore fiind compatibile cu hiperaldosteronismul primar). În aceste cazuri, unii autori sugerează o corelaţie cu hipokaliemia, care ar deprima secreţia aldosteronică, valori ale steroidului, chiar în limitele normalului, întreţinînd depleţia de K. Activitatea reninei plasmatice ca şi valorile angiotensinei nu sînt crescute şi nu se modifică în depleţia de Na sau în ortostatism. Pentru precizarea formei primare se pot utiliza probe dinamice: creşterea natremiei prin infuzia soluţiilor saline deprimă secreţia de aldosteron şi creşte moderat natriuria sau administrarea de DOC (10 mg/zi timp de 3 zile) produce expansiunea volumului intravascular şi supresia secreţiei aldosteronului la normal, nu în hiperaldosteronism. Proba la ortostatism creşte secreţia aldosteronică la normal, nu în cazurile cu tumori aldosteronice. Aldactona corectează tulburările electrolitice în hiperaldosteronism, dar nu diferenţiază forma primară de cea secundară.

În hiperaldosteronismul secundar sînt prezente simpomele afecţiunii care a determinat secreţia aldosteronică.

Diagnosticul trebuie făcut şi cu pseudoaldosteronismul descris de Liddle, cu hipertensiune arterială, hipokaliemie şi valori normale de aldosteron, în care este sugerată o tulburare în transportul Na.

Tratament. În hiperaldosteronismul primar, obişnuit datorit unui adenom, tratamentul este chirurgical. Localizarea preoperatorie a tumorii prin arteriografie sau venografie este dificilă. Postoperator au fost semnalate fenomene de hipoaldosteronism: hiperkaliemie, hiponatremie, reducerea sub normal a aldosteronuriei, creşterea activităţii reninei plasmatice, fenomene care pot persista 1—2 luni. Se sugerează o atrofie a ţesutului corticosuprarenal, datorită tulburărilor electrolitice şi expansiunii cronice a compartimentului extracelular. Tulburările necesită rareori corectarea cu DOC, sau 9 α fluorocortizol.

Terapia medicală în formele hierplazice a dat rezultate variabile. Normalizarea secreţiei a fost observată după aminoglutetimidă sau spirolactonă (aldactonă); rezultatele sînt inconstante, în tratamente prelungite apărînd şi efectele secundare. Astfel după aldactonă, 100—200 mg/zi, pot apare: azotemie, oboseală, ginecomastie, scăderea libidoului şi a potenţei sexuale, neregularităţi menstruale, mastoze.

În hiperaldosteronismul secundar se corectează cauza care a produs secreţia hormonală excesivă.

11.6.2.3. SINDROAMELE CORTICOSUPRARENALE ANDROGENE (SINDROMUL ADRENOGENITAL)

Baze etiopatogenice. Sindroamele virilizante corticosuprarenale sînt datorite defectelor de hormonogeneză (hiperplazie congenitală), sau unei tumori deseori maligne. Hiperplazia congenitală virilizantă este datorită unui defect genetic în sinteza de corticosteroizi, probabil asociat unei gene recesive autosomale. Forma clinică este în funcție de importanța enzimei și de suprafața enzimatică interesată. Formele obișnuite au defect de 21 hidroxilază. Tulburările sînt prezente de la naștere, dar pot deveni evidente tardiv, în epoca pubertară. La sexul feminin realizează pseudohermafroditismul feminin, de grade variate, de la simpla hipertrofie clitoridiană pînă la fuziunea labiilor cu formare de scrot și uretră penilă. La sexul masculin realizează dezvoltarea precoce izosexuală, fără creșterea de volum a testiculilor.

Defectul de 21 hidroxilază determină reducerea sintezei de cortizol, creșterea corticotropului și hiperplazia corticosuprarenală bilaterală, creșterea precursorilor 17α hidroxilați și conversiunea lor în androgeni. Creșterea producției acestor steroizi în perioada dezvoltării organelor derivate din sinusul urogenital (concomitentă cu apariția sintezei corticosteroide) explică masculinizarea organelor sexuale externe la sexul feminin și dezvoltarea lor precoce la sexul masculin. Defectul de 21 hidroxilază se poate însoți în 30% din cazuri de pierdere de Na. S-a sugerat:

a) un defect sever care blochează și sinteza de mineraloregulatori;

b) existența de 21 hidroxilaze diferite pentru glico- și mineraloregulatori defectul putînd fi izolat sau asociat;

c) secreția excesivă a unui hormon natriuretic, care ar putea fi 17α OH progesteronul.

Defectul de 21 hidroxilază poate fi asociat defectului de 11β hidroxilază, în aceste cazuri fiind prezentă uneori hipertensiunea arterială. Defectul de 11β hidroxilază poate fi și izolat.

În virilismul idiopatic al femeii, cu sau fără ovare polichistice, este sugerată originea corticosuprarenală. Prezența ovarelor polichistice nu exclude originea CS, modificările ovariene fiind secundare excesului de androgen, independent de sursa gonadică sau extragonadică.

Tumorile virilizante ale CS pot fi adenoame sau carcinoame. Secreția androgenă a acestor tumori a fost demonstrată prin cercetarea comparativă a valorilor de androgeni din vena suprarenală și sîngele periferic. Producția de testosteron este variabilă, tumoarea secretînd testosteron, sau precursori de tipul androstendionului și DHA, convertibil în plasmă și țesuturi în androgeni activi. Analizele cromatografice au mai arătat anomalii de sinteză, deficiența celulelor tumorale de a converti steroizii Δ_5 în Δ_4, prin defect de 3β hidroxisteroid dehidrogenază, uneori asociat defectelor de 11β dehidroxilază.

Tumorile feminizante ale CS sînt rare și obișnuit maligne, secreția estrogenilor este crescută. Defectul de 11β dehidroxilază apare asociat și în acest tip de tumoare.

Baze clinice și paraclinice. Simptomele sînt în funcție de vîrstă și sex. În formele congenitale, defectele de sinteză realizează la fete pseudohermafroditismul feminin și la băieți pseudopubertate precoce. Formele congenitale trebuie deosebite de virilizările datorite altor surse androgene materne (tumori virilizante), sau iatrogene (tratamente cu progestative de sinteză). Aceste forme nu evoluează postnatal. În formele tardive — pubertare — semnele de virilizare pot fi similare celor întîlnite în forma dobîndită. Diagnosticul clinic trebuie confirmat de laborator (în formele congenitale, prezența metaboliților urinari anormali calitativ și cantitativ). Metaboliții excretați provin din compușii 21 deoxi, caracteristic fiind metabolitul 17α OH-progesteronului, pregnantriolul. Valorile plasmatice ale androstendionului, sînt de asemenea crescute față de cele întîlnite în sindroamele virilizante de altă origine. Probe dinamice arată supresiunea secreției anormale la dexametazon.

În formele dobîndite, tumorale, fenomenele de virilizare sînt în funcție de excesul androgen: hirsutism, alopecie frontală, hipertrofie clitoridiană, dezvoltarea musculaturii, seboree, îngroșarea vocii, tulburări ovariene. Diagnosticul se completează cu examene de laborator, care arată anomaliile cantitative și calitative. Testul de supresiune cu dexametazon nu diferențiază totodeauna forma CS de virilismele extrasuprarenale.

În tumorile CS feminizante, diagnosticul se bazează clinic pe fenomenele de feminizare care apar la bărbat și pe examenele de laborator.

Tratamentul este în funcție de formă. În tratamentul hiperplaziei congenitale se administrează Prednison, care blochează secreția excesivă de corticosteroizi anormali, substituind în același timp deficitul de cortizol. Dozele de cortizol sînt în funcție de vîrstă și de severitatea defectului (25 mg/m^2/zi sau echivalentul prednison 6 mg/m^2/zi), doze care se mențin sau se cresc, după efectele obținute. Tratamentul fiind supresiv-substitutiv, se recomandă administrarea dimineața și seara (la culcare), pentru a bloca secreția corticotropă, care începe de la 2 a.m. și a substitui secreția maximală steroidă, între 6—9 a.m. Tratamentul se continuă cu dozele necesare substituției. Se pot utiliza și derivați metil-prednisolonici (dexametazon, superprednol). În defectele asociate de mineraloregulatori, se adaugă DOC (Mincortid) sau 9 α fluorocortizol (0,05—0,1 mg/zi). Sub tratamentul supresiv-substitutiv, fenomenele de virilizare se reduc: acneea, seboreea, hipertricoza. Menarha sau spermatogeneza apar la vîrsta corespunzătoare, uneori mai timpuriu.

În anomaliile organelor sexuale se recomandă operații plastice. În anomaliile severe, sexul este în funcție de posibilitatea de corectare și de vîrsta la care s-a diagnosticat afecțiunea. În pseudohermafroditismul feminin, declarat la naștere de sex masculin, schimbarea sexului se poate face pînă la 3 ani, înainte de sexualizarea psihică, sau după 18 ani cu consimțămîntul bolnavului. În cazurile care rămîn la sexul declarat se face extirparea ovarelor și, după necesitate, după terminarea procesului de creștere se asociază tratamentul cu testosteron.

În formele tardive, tratamentul este numai supresiv, în dozele minime necesare pentru menținerea secreției în limitele normalului. De același tratament beneficiază și virilismul idiopatic al femeii, cu răspuns pozitiv la dexametazon. În prezența ovarelor chistice, se poate asocia intervenția asupra ovarelor cu rezecție cuneiformă.

În tumori, tratamentul este numai chirurgical.

11.7. PATOLOGIA GONADICĂ

11.7.1. OVARUL

Ovarul conține enzimele necesare pentru sinteza estrogenilor, via colesterol, pregnenolon, progesteron, 17 α OH pregnenolon și 17 α OH progesteron, steroizi care — prin scindarea lanțului lateral — sînt convertiți în androgeni aromatizabili (DHA, androstendion, testosteron). Prin aromatizarea inelului A (activitatea aromatazei este dependentă de FSH) sînt sintetizați: estrona (E_1) și estradiolul (E_2), pentru sinteza estriolului (E_3), fiind necesară și hidroxilarea în C_{16}. Estrogenii apar sintetizați în special la nivelul celulelor tecale, care conțin sisteme de 17 α-hidroxilaze active, celule granuloase și luteinizante sintetizînd predominant progesteron. În specia umană, corpul galben sintetizează și cantități apreciabile de estrogeni.

Numeroasele cercetări din ultimele 2 decade au precizat aspecte variate: activitatea ciclică a celor 2 gonadotropi, foliculizant (FSH) și luteinizant (LH), raporturile FSH/LH în funcție de ciclu, caracterele pulsatile ale secreției, controlul hipotalamic prin factorii hipofizeotropi, centrii de control deosebiți pentru secreția bazală și ciclică (ovulatorie). S-a identificat hormonul de reglare hipotalamic, decapeptid, care a fost obținut pe cale sintetică (LHRH sau GnRH), ca și alți analogi. Nu s-au obținut încă factori hipofizeotropi specifici fiecărui gonadotrop. Structura glicoproteică a hormonilor gonadotropi este parțial elucidată. În clinică sînt utilizați gonadotropi de origine umană, extrase pituitare (HPG), sau din urina femeilor la menopauză (HMG), pentru acțiunea foliculinizantă și gonadotropi choriali (HCG), pentru acțiunea luteinizantă.

FSH-ul produce maturarea foliculară și induce secreția estrogenică (faza foliculară), pentru ovulație fiind necesară secreția concomitentă a LH. Ultimul, după ovulație, stimulează luteinizarea celulelor granuloase și tecale care formează corpul galben, organ endocrin tranzitoriu, cu secreție progesteronică (faza luteală). Reglarea funcției ovariene este realizată prin mecanism de *feed-back* negativ și pozitiv: $\text{FSH} \rightleftarrows \text{E} \rightarrow \text{LH} \rightleftarrows \text{P}$.

Efectele majore ale estrogenilor, de tip proliferativ, se exercită pe structurile mülleriene și urogenitale: uter, trompe, endocervix, vagin, vulvă, efectele extragenitale privind dezvoltarea și menținerea caracterelor sexuale secundare. Ca efecte metabolice sînt menționate: retenție moderată de azot, retenție de Na cu favorizarea retenției hidrice, de Ca și P cu activarea transportului în țesutul osos. Efecte parțial demonstrate ale estrogenilor privesc lipidele plasmatice, scăderea colesterolului și a fracției β-lipoproteinelor, creșterea fosfolipidelor și a fracției α-lipoproteinelor. După observații experimentale, hipertrigliceridemia, observată după estrogeni, este mediată de CS. Alte efecte sînt: hipoglicemiant, vasodilatator, stimulator al circulației periferice.

Rolul important al progesteronului este în gestație, în nidarea și nutriția oului. Printre alte efecte sînt de menționat: cel termogenetic care se reflectă în creșterea temperaturii bazale postovulatorii și cel de stimulare a diurezei de Na, efect atribuit și 17 α OH-progesteronului.

Ovarele infantile produc cantități reduse de hormoni sexuali, secreția crește brusc între 8—11 ani sub acțiunea hormonilor gonadotropi, a căror activitate devine evidentă cu aproximativ 2 ani și jumătate înainte de menarhă. Primele cicluri sînt obișnuit anovulare, ciclurile ovulatorii instalîndu-se în decurs de un an — un an și jumătate de la menarhă.

Activitatea ovulatorie se rărește după 40 de ani, maximum de fertilitate fiind între 18 și 38 de ani. Ciclurile anovulare devin mai frecvente cu înaintarea în vîrstă, însoțindu-se sau nu de tulburări menstruale. Menopauza se instalează în jurul vîrstei de 48 ani, incidența menopauzelor tardive, peste 50 de ani, fiind în creștere în ultimele 2 decade. Oprirea menstrei nu traduce și încetarea activității endocrine a ovarului, după Randle 45% din femeile peste 60 de ani avînd secreție estrogenică. Sursa estrogenică poate fi și extragonadală, provenind din conversiunea periferică a precursorilor androgeni secretați de CS.

În cazurile cu activitate ciclică prezentă, explorările funcției ovariene sînt complexe, unele investigații fiind necesare în stadiul preovulator, ovulator și luteal.

1. Pentru investigarea funcției ovariene se recomandă:

— examenul ginecologic, dozarea urinară a estrogenilor, totali sau fracționați (E_1, E_2, E_3) în stadiul preovulator, ovulator și luteal, dozarea progesteronei plasmatice, eventual a 17 α OH-progesteronei, în stadiul preovulator și luteal, sau dozarea complexului pregnandiol, cercetarea receptorilor: frotiul citovaginal, secreția cervicală, biopsia de mucoasă uterină, temperatura bazală, testele dinamice; stimularea gonadotropă, cu sau fără blocarea corticotropă cu dexametazon, completează explorarea. Cercetarea cromatinei sexuale sau a cariotipului sînt necesare în unele amenoree primare sau secundare timpurii.

2. Pentru investigarea funcției hipotalamohipofizare se recomandă:
— dozarea radioimunologică sau biologică a FSH și LH, răspunsul la stimulare cu hormoni hipofizeotropi (LHRH) sau la clomifen, teste de inhibiție gonadotropă cu hormoni sexuali, radiografia șeii turcești.

3. Cercetarea funcției altor glande endocrine care ar putea interfera funcția sistemului hipotalamohipofizar, sau ar acționa direct pe ovar (CS, tiroidiană etc.).

11.7.1.1. TULBURĂRI ALE FUNCȚIEI OVARIENE

11.7.1.1.1. *Amenoreea*

Este primară — lipsa menstrei după 18 ani, asociată sau nu infantilismului sexual — și secundară — oprirea după apariția ciclurilor menstruale spontane.

Amenoreea primară poate fi de origine:

— ovariană (hipergonadotropă) prin agenezii sau disgenezii cu fenotip feminin (sindrom Turner cu XO, sau mozaicism, disgenezie gonadală pură, testicul feminizat XY, cu defecte variate de receptivitate la hormonii androgeni) sau insuficiență primară ovariană, cu lipsă de răspuns la gonadotropi, de cauză necunoscută;

— hipotalamohipofizară (hipogonadotropă), insuficiență izolată, sau asociată altor tulburări hipotalamohipofizare;

— determinată de alte afecţiuni endocrine sau neendocrine, care pot acţiona asupra sistemului hipotalamohipofizar şi/sau direct asupra ovarelor;

— locală (eugonadotropă): anomalii anatomice, absenţa congenitală a uterului, vaginului, uter infantil etc., în aceste cazuri funcţia endocrină a ovarului fiind prezentă.

Amenoreele secundare pot fi de origine:

— ovariană, genetică: trisomia XXX superfemele, ovare paupere cu menopauză precoce, ovar virilizant; procese autoimune şi cauze iatrogene (chirurgicale, radioterapice, terapii hormonale);

— hipotalamohipofizară lezională sau funcţională: panhipopituitarism, sindrom Sheehan, adenoame secretante (exces prolactină) şi nesecretante, anorexia nervoasă;

— alte afecţiuni endocrine (tiroidiene, CS), care interesează axul hipotalamohipofizoovarian;

— cauze uterine: involuţie precoce, sinechii, distrugerea endometrului (sindromul Asherman), stenoză cervicală.

Diagnosticul se face după investigaţiile arătate mai sus.

Tratamentul amenoreei primare — cu excepţia celei de cauză locală — este substitutiv, hormonii sexuali fiind necesari pentru dezvoltarea tractului genital şi a caracterelor sexuale secundare. La tinere cu statură mică şi cartilajele de creştere încă prezente, terapia se începe după terminarea creşterii spontane (sindrom Turner), sau terapeutice (nanism sau infantilism). Se utilizează unul din preparatele estrogenice, ca Etinilestradiol, în doze de 20 µg/zi timp de 21 zile la care se poate adăuga progesteronă 5 mg/zi între ziua 16 şi 24-a a ciclului sau estrogeni în resorbţie lentă (Estrolent), o dată pe lună. Se poate continua terapia cu preparate combinate de tipul contraceptivelor secvenţiale. În amenoreele secundare, terapia este asemănătoare.

În formele hipotalamohipofizare, în mod obişnuit nu se aplică, sau nu se asociază hormoni gonadotropi, fiind dificil de procurat şi controlat. Tratamentul cu gonadotropi se recomandă numai în cazurile selecţionate, cu insuficienţă gonadotropă izolată, în scopul obţinerii ovulaţiei şi sarcinii, şi este similar celui preconizat în sterilitate.

11.7.1.1.2. *Tulburările menstruale*

Oligomenoreea. Ciclurile sînt la intervale mari, de cele mai multe ori prin prelungirea fazei foliculare, faza luteală fiind normală. Terapia hormonală nu este indicată.

Polimenoreea. Ciclurile sînt la intervale scurte, prin reducerea fazei foliculare sau luteale. În prima situaţie tratamentul nu este indicat, a doua se însoţeşte deseori de insuficienţa corpului galben şi infertilitate. Se tratează cu progesteronă asociată sau nu estrogenilor. În cazurile rebele se pot utiliza doze mari, 250 mg 17 α OH progesteron caproat (în resorbţie lentă), asociat la 10 mg estradiolbenzoat, administrate a 5-a — a 6-a zi de la ovulaţie. Unele cazuri beneficiază de hormoni gonadotropi coriali (HCG).

Hipomenoreea. Ciclurile sînt normale cu fluxul redus. Biopsia arată endometrul slab dezvoltat. Sînt frecvente în perioada anovulară a premenopauzei, dar sînt şi cazuri cu ovulaţie normală. Terapia nu este indicată.

Hipermenoreea şi menometroragia. În hipermenoree ciclurile sînt normale, dar fluxul crescut. Formele juvenile sînt datorite insuficienţei luteale şi tulburărilor de contractilitate, corelate imaturităţii muşchiului uterin. La adultă pot fi datorite retroversiunii uterine cu congestie pelviană, polipilor. Menometroragiile (metropatia hemoragică) sînt mai frecvente la pubertate şi menopauză, sînt de cele mai multe ori datorite ciclurilor anovulare, secreţiei estrogenice crescute, prin degenerescenţa chistică a foliculilor şi hiperplaziei glandulochistice a endometrului. Avortul incomplet este o altă cauză. Tratamentul este în funcţie de cauză şi de severitatea hemoragiei. În hemoragii severe, s-au recomandat estrogenii conjugaţi (Premarin) deoarece reduc sîngerarea capilară; se administrează i.v. 20 mg la 24 ore, sau preparate de nortostosteron 100 mg × 3 pe zi, timp de 10 zile. După încetarea hemoragiei, pentru restabilirea ciclului, se administrează Etinilestradiol (sau alt preparat estrogenic) în doze mari, 1—2 mg/zi, timp de 20 zile, asociat sau nu progesteronului, 25 mg/zi, în ultima săptămînă a tratamentului. Contraceptive, în special de tip secvenţial, pot fi de asemenea eficiente. Un tratament similar se poate aplica în sîngerările moderate.

Dismenoreea. Poate fi funcţională sau datorită unor boli organice: endometrioză, stenoza colului uterin, inflamaţii pelviene, sau unui dezechilibru hormonal de cele mai multe ori prin insuficienţă luteică. Tratamentul este în funcţie de cauză, uneori cedează la sedative şi analgezice, alteori este necesar tratamentul cu contraceptive sau cu progesteron 5 mg/zi, sau 10 mg la 2 zile, 10 zile înainte de menstră. Din experienţa noastră, estriolul este eficient în stenoza colului, avînd acţiune relaxantă pe colul uterin. În dismenoreele datorite endometriozei, se recomandă preparate de tipul Nortestosteronului, administrate pe perioade de minimum 6 luni.

11.7.1.1.3. *Sterilitatea*

Aplicarea tratamentului hormonal necesită o bună selecţionare a cazurilor (deficienţe strict hormonale limitate la funcţia gonadotropă). Din observaţiile lui Insler şi colab., rezultatele cele mai bune sînt obţinute în cazurile cu secreţie scăzută gonadotropă şi estrogenică, rezultatele fiind mai puţin satisfăcătoare în cazurile cu valori crescute de gonadotropi, sau cu secreţie crescută de estrogeni. Pentru evitarea suprastimulării şi a sarcinilor multiple, cu indice mai mic de viabilitate, este necesară urmărirea secreţiei hormonale ovariene prin metode care nu sînt încă de uz curent: dozarea rapidă a estrogenilor urinari (6 ore), dozările plasmatice ale estrogenilor, progesteronului, 17 α OH-progesteronului. Gonadotropii umani cu acţiune foliculinizantă sînt extraşi din pituitară (HPG) sau din urina de menopauză (HMG). Preparatele nu sînt pure, conţin mixturi de FSH şi LH, în HPG raportul FSH/LH fiind de 2/1, iar în HMG de 1/1. Cele mai utilizate sînt HMG deşi HMG induce mai frecvent sarcini multiple (tip Pergonal 75 U.I. FSH + + 75 U.I. LH, sau Humegon). Pentru acţiunea luteinizantă sînt utilizaţi gonadotropi coriali (HCG tip Pregnyl, fiole a 5 000 U.I.). Schemele de administrare diferă după autori, în doze unice sau fracţionate, cu ajustări individuale. Se începe obişnuit cu doze mici, de exemplu 75—150 U.I. HMG, în prima, a 5-a şi a 8-a zi a ciclului; se urmăresc estrogenii urinari şi dacă valorile cresc la 50 μg/24 ore, se induce ovulaţia cu HCG, circa 9 000 U.I., ovulaţia apărînd după 24 de ore. Faza luteală fiind mai scurtă decît în ciclul spontan, se mai poate adăuga HCG circa 6 000 U.I., după cîteva zile. Dacă după HMG creşterea estrogenilor a fost sub 50 µg, se creşte doza, sau se întrerupe tratamentul şi se reia ciclul următor cu doze mai mari, 150—250 U.I.; dacă creşterea a fost peste 70 µg, de asemenea se întrerupe administrarea, pentru a nu se produce o suprastimulare.

Clomifenul (Clomid) este utilizat în cazurile cu activitate gonadotropă parţial deficitară. Clomifenul, antagonist estrogenic nesteroid, inhibă acţiunea estrogenilor la nivel hipotalamohipofizar, prin aceasta favorizînd eliberarea secreţiei de FSH. Tratamentul se administrează în raport de fazele ciclului; se începe cu doze mici, 5—10 mg, timp de 10 zile, dozele maxime totale fiind 200 mg. Se urmăresc valorile plasmatice ale gonadotropilor, ale progesteronului, mucusul cervical, temperatura bazală. Mai recent, în tratamentul sterilităţii de origine hipotalamică a fost introdus LHRH.

Contraceptivele. Sînt recomandate în cazurile cu contraindicaţie a sarcinii, în unele disfuncţii ovariene (dismenoree, menometroragii), în unele forme de ovar polichistic. S-a sugerat administrarea lor şi în perioada premenopauzei, pentru prelungirea activităţii ovariene, ipoteză încă nefundamentată. Aplicarea discontinuă poate stimula fertilitatea.

Contraceptivele se împart în 3 mari categorii:

1. Preparate combinate de estrogeni (Etinilestradiol sau Mestranol 0,05, 0,075 sau 0,1 mg) cu un progestativ de sinteză, derivat al nortestosteronului (Northynodrol, Ethisteron, Lynestrenol etc., 1—5 mg), tip Anovlar, Minovlar, Ovulen, Lindiol şi altele. Se aplică 21 de zile pe lună. După raportul E/P au efect predominant estrogenic, progesteronic sau balansat.

2. Preparate de tip secvenţial sau serial: estrogenii (Mestranol) 0,08—0,1 mg sînt administraţi zilnic, 14—16 zile, se continuă 5—7 zile cu Mestranol asociat derivatelor de nortestosteron sau progesteron (Clormadinon, Megestrol, 2—5 mg), tip Sequens, Sequential, Serial.

3. Progestative aplicate izolat, de tip Clormadinon acetat sau Northysteron acetat, în resorbţie lentă, sau administrare orală continuă, tratament care poate fi aplicat la ambele sexe.

Steroizii acţionează asupra hipotalamusului, blocînd secreţia gonadotropă, avînd şi acţiune directă pe ovar, Efectele secundare apar în raport cu concentraţia steroizilor; din aceste motive nu mai sînt utilizate preparatele cu concentraţie estrogenică peste 0,05 mg. Concentraţia progestativelor a fost de asemenea redusă la dozele minime necesare inhibiţiei gonadotrope. În prezent concentraţiile au fost mult reduse, Etinilestradiol sub 0,05 mg (0,03), iar progestinele la 0,5—1 mg, norgestrelul cel mai potent este activ la doze de 0,10 mg.

Tulburările mai des semnalate sînt: greaţă, vărsături, epigastralgii, valuri de căldură, turgescenţă venoasă, retenţie hidrică, hipertensiune arterială, creştere în greutate; fenomenele diminuează după cîteva luni de tratament. La preparatele cu derivate de tip nortestosteron s-au semnalat hipomenoree sau menstre silenţioase, atrofii de endometru, prin efecte directe hipofizare şi ovariene Dintre complicaţiile majore sînt de menţionat cele vasculare, tromboza venoasă şi tromboemboliile, cu incidenţa crescută de 10—15 ori, similară celei întîlnite la gravide. Interesarea hepatică contribuie şi prin activarea angiotensinogenului hepatic, creşterea trigliceridelor şi colesterolului la hipertensiunea arterială, atero- şi trombogeneză. S-a semnalat şi creşterea incidenţei tumorilor hepatice. Nu au fost efectuate cercetări sistematice privind corelaţiile cu vîrsta, antecedentele patologice. Efectele hepatice, cancerigene, ca şi incidenţa anomaliilor cromozomiale în caz de sarcină, sînt încă în studiu.

11.7.1.1.4. *Premenopauza şi menopauza*

Premenopauza. Primele semne sînt corelate cu apariţia ciclurilor anovulare. Fenomenele sînt în funcţie de tulburarea hormonală, antecedentele (în special neuropsihice), factorii educativi. Caracteristica hormonală este scăderea producţiei de progesteron, secreţia de estrogeni fiind variabilă (în limitele normalului, scăzută sau crescută). Ciclurile menstruale sînt variate: oligo- sau polimenoree, hipo- sau hipermenoree.

Sindromul premenstrual frecvent întîlnit în această epocă este caracterizat prin: retenţie hidrosalină, creştere în greutate, edeme, în special la rădăcinile membrelor, accentuate în ortostatism, senzaţie de balonare, mastodinii. Apariţia de nodozităţi mamare bilaterale în cvadrantul supero-extern reflectă începutul involuţiei mamare şi este concomitentă cu modificările morfologice ovariene. Caracteristice perioadei sînt fenomenele spastice predominante la nivelul tubului digestiv, diskinezii biliare sau gastrointestinale, însoţite sau nu de hipoaciditate gastrică. Tulburările neuropsihice sînt de intensităţi variabile: insomnie, iritabilitate, stări de agitaţie. Nevrozele au incidenţa crescută în această perioadă. Funcţia sexuală este deseori tulburată, frigiditatea este incompletă. Patologia asociată este agravată, crizele migrenoase, de tetanie, epilepsie sînt intensificate, au caracter ciclic.

Tratamentul este în funcţie de disfuncţia hormonală şi de simptomatologie. Se substituie insuficienţa luteică cu progesteron injectabil, 20—25 mg, la 2 zile, între a 17-a şi a 23-a zi a ciclului, sau medroxiprogesteron pe cale orală 5—10 mg pe zi, doza totală fiind de 50—100 mg pe ciclu. În insuficienţele estrogenice asociate se adaugă doze mici de estrogeni, sau preparate mixte de estrogeni + progesteron. Androgenii nu sînt indicaţi. În cazuri rebele sînt utile contraceptivele, în special de tipul secvenţial. În mastodinii se administrează extracte de glandă pineală (Epifizan sau Crinofizin), cîte 2 fiole, zilnic, sau la 2 zile. Se pot asocia: diuretice, calciterapia, amfolitice de tip Belergal (Bergofen), sedative. Vitaminele sînt utilizate frecvent (E, pentru acţiunile trofice; C pentru implicaţiile în steroidogeneză; complexul B pentru efectele în metabolismul hormonal), concentraţia vitaminei B_6 fiind scăzută în exces estrogenic.

Menopauza. Simptomele apar la intervale variabile de la oprirea menstrei, în funcţie de scăderea rapidă sau lentă a secreţiei ovariene. Spre deosebire de castrare, în menopauză secreţia estrogenică se poate menţine la valori reduse, creşterea gonadotropă fiind lentă. Fenomenele caracteristice se pot grupa în 3 categorii:

— *Tulburări neurovegetative*: congestii, senzaţii de opresiune urmate de valuri de căldură, transpiraţii, parestezii, constipaţie, meteorism, tulburări cardiovasculare — în special palpitaţii —, hipertensiune arterială oscilantă sau cu caracter paroxistic, fenomene interpretate ca datorite modificării tonusului adrenergic prin carenţa estrogenică, hormoni cu acţiune parasimpaticomimetică. Hipertensiunea arterială este adesea o hipertensiune esențială revelată de menopauză. Unele observații experimentale sugerează și o creștere a *turnover*-ului CA hipotalamice, tulburarea reducîndu-se prin administrarea estrogenilor.

— *Tulburările neuropsihice* sînt variate: nervozitate, iritabilitate, agresivitate, anxietate, asociate sau nu stărilor depresive. În această perioadă predomină psihozele, uneori cu evoluție severă, psihoze depresive cu elemente obsesive, paranoide.

— *Tulburările organice* se întîlnesc la nivelul receptorilor specifici: involuția tractului genital și glandei mamare, reducerea țesutului subcutan. Un deosebit interes este acordat raporturilor dintre carența estrogenică și unele afecțiuni cu incidența crescută la menopauză: osteoporoza și scleroza coronariană, a căror frecvență crește semnificativ după menopauză.

Unele sindroame endocrine, în special tiroidiene, hipofizare, sînt favorizate de dezechilibrul axului hipotalamohipofizoovarian; este posibil ca prin același mecanism să fie favorizate manifestările unor afecțiuni latente, ereditare sau dobîndite (diabet, hipertensiune arterială, artropatii degenerative) și agravată patologia asociată.

Tratament. Aplicarea tratamentului este în funcție de valoarea secreției hormonale, de troficitatea tractului genital, prezența sindromului vegetativ sau a celorlalte tulburări asociate. Valorile scăzute de estrogeni și creșterea gonadotropilor indică tratamentul de substituție. Estrogenii sînt administrați în dozele minime necesare echilibrului metabolic.

Preparatele utilizate sînt: estrogenii sintetici (hexestrol sau dietilstilbestrol) 0,5—2 mg/zi, steroizii, ca etinilestradiol 0,01—0,02 mg/zi, estrogenii conjugați (tip Premarin, Presomen) 0,625—1,250 mg, recent introducîndu-se estrona sintetică. Estriolul are indicații majore în tulburările trofice vulvovaginale, efectul major fiind pe segmentul distal al tractului genital. Se mai pot utiliza preparate mixte bi- sau trihormonale, orale, sau în resorbție lentă (tip Ambosex, Estrotest, Triormon). Dozele sînt adaptate individual și în același caz ajustate după necesități, dozele mai mari fiind utilizate la începutul tratamentului. Preparatele orale se aplică zilnic sau la 2 zile, 20 de zile pe lună, iar cele cu resorbție lentă la 1—2 luni. Preparatele pot fi înlocuite în caz de intoleranță. Nu s-au semnalat complicații severe; creșterea în greutate și retenția hidrosalină apar la doze mari, ocazional se observă sîngerări uterine sau mastodinii, glanda mamară rămînînd sensibilă chiar la doze mici de estrogeni. Creșterea trigliceridelor a fost observată după administrarea derivatelor sintetice de tip etinilestradiol. În 30% din cazuri cu tratament mixt (estrogeni + androgeni) pot apare fenomene de virilizare, hipertricoză, hipertrofie clitoridiană, uneori tulburări de comportament sexual, motiv pentru care se preferă tratamentul cu estrogeni.

Tratamentul corectează parțial troficitatea tractului genital, influențează favorabil hipertensiunea arterială, în special caracterul oscilant sau paroxistic, are efect spectacular asupra hipertensiunii apărută în cadrul menopauzei. Efectul asupra lipidelor plasmatice este variabil, deseori fiind necesară asocierea tratamentului tiroidian, clofibratului și regimului. Osteoporoza este favorabil influențată de estrogeni, nu necesită adăugarea androgenilor, dar trebuie asociat un regim bogat în proteine, vitamine, Ca și mobilizare. În cazuri severe se pot asocia steroizii anabolizanți, în depozit (tip Decadurabolin Decanofort). În tulburări neurovegetative severe și în afara contraindicației, se asociază combinaţii variate de alcaloizi totali de tip beladona, hidergin, blocanţi de β-receptori. Tratamentele cu anxiolitice, asociate sau nu antidepresivelor, sînt recomandate în tulburările neuropsihice.

Durata tratamentului este o problemă încă în discuţie, unii preconizînd aplicarea totată viaţa. După durata medie de viaţă actuală, credem că tratamentul ar putea fi oprit în jurul vîrstei de 60—65 de ani. Contraindicaţia majoră ar fi efectul cancerigen al estrogenilor din aceste motive se preferă preparatele mixte. Lipsesc însă statisticile mari şi studiile longitudinale asupra efectelor în funcţie de preparat, doză, durată. Controlul periodic genital şi hormonal este însă necesar.

11.7.1.2. OVARELE POLICHISTICE (SINDROMUL STEIN-LEVENTHAL)

Se caracterizează prin: amenoree (primară sau secundară), sau oligomenoree cu sterilitate, hirsutism, tendinţă la obezitate. Ovarele sînt mari, nu obligatoriu, chistice. Cauzele sindromului sînt obscure. Secreţia androgenă este crescută într-un mare număr de cazuri. După testele de supresiune gonadotropă sau corticotropă, unele cazuri apar de origine ovariană, altele corticosuprarenală. S-a sugerat o tulburare ovariană, scăderea conversiunii precursorilor androgeni în estrogeni, prin defect de aromatizare (ovar virilizant), sau o creştere a androgenilor CS, cu modificări ovariene secundare. Din observaţiile noastre, ovarele polichistice sînt prezente în sindromul adrenogenital. Independent de origină, secreţia crescută de androgeni se însoţeşte de estrogeni proveniţi din conversiunea acestora. Creşterea concentraţiei hormonilor sexuali modifică dinamica secreţiei gonadotrope, creşte raportul LH/FSH prin eliberarea pulsatilă exagerată a LH-ului. Alterarea funcţiei hipotalamo-hipofizare va întreţine anomalia organului periferic, lipsa maturării foliculare, cicluri anovulatorii, stimularea celulelor tecale şi a secreţiei androgene, scăderea activităţii aromatazelor.

Tratamentul chirurgical apare indicat în toate cazurile cu ovare chistice, independent de originea androgenilor, intervenţie care restaurează ciclurile în 30—40% din cazuri. În raport cu sursa androgenă, tratamentul este continuat cu corticosteroizi, ca în sindromul adrenogenital, sau cu inhibanţi gonadotropi, estrogeni asociaţi sau nu progestativelor (tip contraceptive); unele cazuri necesită tratament mixt cotricosteroid şi estrogenic; estrogenii pot fi asociaţi şi unui antagonist androgen, tip cyproteron. În cazurile în care este dorită sarcina, după intervenţia chirurgicală se recomandă tratamentul cu gonadotropi umani sau clomifen, ca în sterilitate.

11.7.1.3. TUMORILE OVARIENE

Tumorile endocrine ale ovarului sînt de tip feminizant sau masculinizant. Din prima categorie fac parte:

a) tumorile granuloase, obişnuit maligne, în unele cazuri mixte, granuloase-tecale, asociate sau nu cancerului uterin;

b) tecoamele, obişnuit benigne;

c) luteoamele, asociate sau nu gravidităţii.

Tumorile masculinizante sînt: a) arenoblastoamele; b) tumorile celulelor hilare; c) tumorile cu celule asemănătoare celor CS. Alte tumori rare sînt: corioepitelioamele ovariene primare şi tumorile tiroidiene ale ovarului.

Diagnosticul este clinic şi hormonal; în tumorile feminizante, care evoluează obişnuit în perioada postmenopauză, apar congestii pelviene, mamare, sîngerări uterine; în cele masculinizante sînt prezente fenomene de virilizare: hirsutism, alopecie, îngroşarea vocii, regresiunea caracterelor sexuale, hipertrofie clitoridiană. Tratamentul este chirurgical.

11.7.2. TESTICULUL

Testiculul este producătorul principal al testosteronului (T). Hormonul se sintetizează la nivelul ţesutului interstiţial, format din celulele Leydig, din precursori cunoscuţi: 17α OH-pregnenolon şi 17α OH-progesteron. Testiculul fetal pare să sintetizeze androgeni cu acţiune prowolffiană şi de inhibiţie mülleriană, care blochează şi receptorii estrogenici. Secreţia androgenă testiculară regresează după naştere prin involuţia celulelor interstiţiale şi reapare prepubertar, sub acţiunea gonadotropă. Testiculul sintetizează şi estrogeni, după majoritatea observaţiilor sediul sintezei fiind tot la nivelul ţesutului interstiţial.

În metabolizarea T sînt cunoscute 2 căi principale:

a) formarea de metabolite active, a dihidrotestosteronului prin α-reductază şi estradiolului prin aromatază,

b) formarea de metabolite inactive sau parţial active, a 17 ketosteroizilor, de tipul androsteronului şi eticholanolonului prin 17 β steroid dehidrogenază, a metabolitelor conjugate diol, triol, prin hidroxilare şi conjugare.

Activitatea testiculului este controlată de FSH şi LH sau ICSH (hormonii de stimulare a celulelor interstiţiale). Rolul FSH în stimularea spermatogenezei apare mai puţin clar, ambii gonadotropi fiind necesari acestui proces, LH-ul şi indirect, prin stimularea sintezei testosteronului. Prin mecanism de *feed-back*, testosteronul inhibă eliberarea LH-ului. Hormonul sexual inhibitor al FSH-ului este încă în discuţie: de tip estrogenic, sau un inhibitor specific sintetizat la nivelul celulelor Sertoli, inhibina.

Testosteronul este important în dezvoltarea caracterelor sexuale, dar are un puternic efect anabolic stimulînd sinteza proteinelor, în special în ţesutul muscular şi osos, produce retenţie de azot, P, K.

11.7.2.1. INVOLUŢIA TESTICULARĂ

Secreţia endocrină a testiculului scade cu vîrsta, probabil prin reducerea activităţii enzimatice necesară conversiunii precursorilor în androgeni activi. Involuţia este lentă, rareori se însoţeşte de tulburările caracteristice climacteriului, simptomele cu apariţie tardivă fiind deseori atribuite arteriosclerozei. Într-un număr redus de cazuri cu involuţie rapidă, fenomenele neurovegetative sînt asemănătoare celor întîlnite la femei: valuri de căldură, transpiraţii, iritabilitate, stări depresive.

Tratamentul cu hormoni androgeni ameliorează obişnuit tulburările. Sînt utilizate preparate orale sau în resorbţie lentă (Testolent) 100 mg la 2 săptămîni, sau 250 mg pe lună. Este necesar controlul periodic al prostatei. În cazurile cu tulburări neurovegetative accentuate, preparatele mixte (androgeni-estrogeni) aplicate temporar au dat rezultate rapide. Incidenţa redusă a coronaropatiilor în cazurile de eunucoidism, sau la cei cu tratament estrogenic pentru cancer de prostată ca şi incidenţe mai mică la femeile cu activitate ovariană, au sugerat utilizarea estrogenilor în prevenirea evoluţiei proceselor vasculare degenerative. Rezultatele sînt neconcludente deoarece au fost utilizaţi în faze tardive, după primul infarct şi în doze mari care au produs feminizarea.

11.7.2.2. PATOLOGIA TESTICULARĂ

Ca şi cea ovariană este foarte variată, insuficienţa testiculară putînd fi primară, secundară afectării sistemului hipotalamohipofizar, sau prin alte cauze care interesează axul hipotalamohipofizotesticular, sau direct testiculul.

Insuficienţa de origine testiculară hipergonadotropă poate fi datorită: unei disgenezii gonadice cu fenotip masculin (sindrom Noonan cu XY sau mozaicism, sindrom Klinefelter cu XXY sau mozaicism), sindromului Reifenstein, anorhidie cu caracter familial, în care nu s-au evidenţiat leziuni cromozomiale, insuficienţei primare a celulelor Leydig, sau leziunilor infecţioase dobîndite (orhită urliană, mai rar tuberculoasă), toxice, traumatice, iatrogene.

Insuficienţele de origine hipotalamohipofizară, hipogonatrope sînt asociate altor tulburări hipofizare sau pot interesa exclusiv secreţia gonadotropă. În cazurile de eunucoidism fertil, insuficienţa gonadotropă este disociată, numai pe ICSH.

Paulsen distinge şi o formă eugonadotropă a adultului, prin insuficienţa tubilor seminiferi. Varicocelul stîng poate produce de asemenea alterarea testiculară eugonadotropă. Vena spermatică stîngă pătrunde direct în vena renală, opusă venei suprarenale. În varicocel, sîngele din suprarenală şi renală refluează în vena spermatică şi conţinutul în metaboliţi toxici şi steroizi pătrunde în testicul, alterîndu-i funcţia. În prezenţa anastomozelor pot fi afectate ambele testicule.

Tulburări ale funcţie testiculare prin acţiuni directe sau indirecte, prin dereglare a sistemului hipotalamohipofizar, se mai întîlnesc în diabet (calcifieri ale vaselor deferenţiale), în sindroamele CS, tiroidiene. Diagnosticul se face prin examen clinic, andrologic, biometric, hormonal, spermatogramă, sex genetic.

Tratamentul este în general substitutiv, cu testosteron, metil-testosteron lingual 25—50 mg sau fluoximesteron oral 5—10 mg, de preferinţă în resorbţie lentă, 100 mg la 2 săptămîni, sau 250 mg pe lună. În formele secundare cu insuficienţă gonadotropă izolată, se poate utiliza şi tratamentul cu gonadotropi. HGC stimulează activitatea celulelor Leydig şi are efect asemănător testosteronului. În sterilitate s-a administrat HMG 150 U.I., asociat cu HCG 2 500 U.I. de 3 ori pe săptămînă, pe perioade de 1—2 ani, cu rezultate pozitive într-un procent redus de cazuri. Tratamentul cu Clomifen a dat de asemenea rezultate inconstante.

12. INTOXICAŢII ACUTE

Prof. dr. doc. C. Gh. DIMITRIU

12.1. PRINCIPII DE TRATAMENT

Problema fundamentală în tratamentul unei intoxicaţii acute este *păstrarea sau reluarea funcţiilor vitale* — respiraţia, circulaţia, excreţia.

Se impune o succesiune de operaţii indispensabile. În primul rînd este vorba de împiedicarea pătrunderii toxicului în organism.

Ca importanţă imediată se înscrie *îndepărtarea cît mai urgent şi mai deplin posibil* a toxicului de pe tegumente, ochi, aparatul respirator şi tubul digestiv.

În ordine urmează eliminarea toxicului din organism — epurarea toxicologică ca şi inactivarea biologică a toxicului. Se încearcă în acelaşi timp contracararea efectelor directe ale toxicului.

Există *substanţe antidot.* Numărul lor este limitat, deci puţine substanţe toxice pot fi neutralizate specific. Totuşi aceste substanţe trebuie cunoscute, nefiind permis să nu fie folosite în cazurile indicate. Dar nu trebuie să se uite că *cele mai multe dintre substanţele antidot sînt ele însăşi toxice.* Deci folosirea antidotului necesită certitudinea diagnosticului şi anumite norme de folosire. În lipsă de antidot se încearcă folosirea substanţelor antagoniste sau chelarea toxicului.

În terapeutica toxicologică se recomandă *să se trateze în primul rînd bolnavul şi nu toxicul.* Această recomandare este cu atît mai utilă, cu cît în aproape 50% din cazuri anamneza intoxicaţiei este îndoielnică; măsurilor terapeutice complexe sau încărcate de *risc* trebuie să le corespundă o analiză temeinică şi totuşi operativă. *Primum non nocere* se aplică atît în intoxicaţiile uşoare cît şi în cele grave.

Evaluarea stării prezente şi a evoluţiei în perspectivă incumbă primului medic care constată intoxicaţia. În raport cu posibilităţile sale, acesta dă un prim ajutor şi la nevoie recomandă transportul la o unitate cu o dotare antitoxică corespunzătoare. Această decizie e plină de răspundere şi în caz de dificultate se cere telefonic avizul unei asemenea unităţi. În continuare se combat efectele nespecifice ale toxicului apoi susţinerea şi/sau recuperarea funcţiilor vitale şi în sfîrşit recuperarea medico-socială a bolnavului.

Concretizînd aceste acţiuni în succesiunea lor menţionăm:

Îndepărtarea toxicului din stomac se face prin lavaj gastric cu apă sau emulsii lipoproteice ori cu cărbune activ şi dacă e posibil neutralizarea lui; din intestin prin substanţe care îl încorporează sau prin purgative; pentru arborele traheobronşic se poate face lavajul traheobronşic.

Epurarea toxicologică se face prin numeroase metode în funcţie de toxic, starea bolnavului şi dotarea tehnică.

Cea mai obişnuită metodă folosită la toate toxicele care se pot elimina prin rinichi, este diureza forţată. Ea se foloseşte mai ales în depresoarele şi excitantele SNC, şi în general substanţele care nu se combină ireversibil cu proteinele plasmatice. Soluţiile folosite în acest scop sînt glucoza 10% şi 20%, manitol 15%, 20% şi 25% şi uree 30%. Dintre aceste diuretice osmotice cel mai util este manitolul. Bicarbonatul de sodiu (sol. 14%) însoţeşte diureza osmotică mai ales la barbiturice, salicilaţi, derivaţi de pirazolon şi sulfamide; se foloseşte cam 1/3 în cantitatea diureticului osmotic.

Diureza forţată se bazează pe furosemid aplicat în soluţii osmolare sau polielectrolitice (ser fiziologic, sol. Ringer etc.). Se obţine o diureză constantă de 500—1500 ml/oră fiind însoţită de o eliminare importantă de toxic; în mod obişnuit se administrează 1—2 g/kg/zi manitol (4—8 g/oră) cu furosemid (10 mg/oră). În principiu se urmăreşte corelaţia între diureză şi ritmul perfuziei.

Ventilaţia mecanică este folosită în inhalaţiile de gaze toxice şi substanţe volatile: anestezice, hidrocarburi, solvenţi organici (acetonă, alcooli, tetraclorură de carbon), oxid de carbon, alcaloizi naturali etc.

Hemodializa este o metodă folosită în intoxicaţii foarte severe, cînd concentraţiile de toxic sînt letale, pentru protejarea unor organe (ficat, rinichi), în comele prelungite; dintre substanţele dializabile menţionăm: sedativele şi hipnoticele, alcoolii, analgetice, antibiotice, metale, tiocianaţi, tetraclorura de carbon, digoxina, iodurile, imunodepresoarele etc.

Hemoperfuzia este o metodă recentă care constă în trecerea sîngelui intoxicatului printr-un „cartuş de hemoperfuzie“ cu cărbune activat, care absoarbe substanţele toxice.

Accelerarea inactivării biologice a toxicului se bazează pe administrarea de receptori care blochează toxicul, pseudocolinesteraza blochează substanţele anticolinesterazice (organofosforice), blocarea competitivă a alcooldehidrogenazei prin alcool etilic (în intoxicaţii cu alcool metilic sau etilenglicol) etc.

Combaterea efectelor specifice ale toxicului se face prin O_2 (în CO_2), alcool etilic (în alcool metilic şi etilenglicol), adrenomimetice (în adrenolitice), parasimpatomimetice (în parasimpatolitice), glucagon (în insulină), albastru de metilen (în methemoglobinizanţi), chelatori (cianuri, metale grele) etc.

Combaterea efectelor nespecifice ale toxicelor se face în mod obligatoriu în stări comatoase. De pildă în tulburările hemodinamice, după organofosforice, anestezice se administrează dopamină, digitalice, glucagon etc; D.H. Ergotoxina şi steroizii se dau în intoxicaţii cu CO şi barbiturice; propranololul şi xilina în tulburările de ritm după organofosforice, adrenergice; diureticele se folosesc în intoxicaţiile cu substanţe nefrotoxice; piracetamul şi sulfatul de magneziu în cele cu CO şi depresoare ş.a.

Susținerea funcțiilor vitale se aplică în raport cu gradul profund de tulburare a acestora. Aceasta se face prin ventilație mecanică, finală expiratorie pozitivă, oxigenoterapie hiperbară, electrostimularea endocavitară sincronă etc.

Recuperarea medicosocială se face prin supravegherea perioadei de convalescență, aprecierea aptitudinii de muncă, supravegherea psihologică, psihoterapia nevrozei posttraumatice, rezolvarea unor probleme familiale și sociale.

12.1.1. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR RESPIRATORII

Tulburările respiratorii de origine toxică impun atît prin gravitate cît și prin frecvență luarea de măsuri terapeutice. În raport cu acțiunea diferitelor toxice, aceste tulburări pot interesa ventilația, transportul gazelor către țesuturi și schimburile de gaze la nivelul alveolocapilar și respectiv celulocapilar.

Tulburările de ventilație. În general se întîlnesc tulburări legate de starea căilor aeriene traheobronșice, de mișcările cuștii toracice sau ale arborelui traheobronșic.

Căile aeriene pot fi obiectul unei iritații, inflamații sau obstrucții, peretele alveolar poate fi alterat prin gaze iritante sau caustice, ventilația poate fi tulburată prin modificări ale comenzilor neuromusculare cu depresiunea centrilor respiratori (polinevrite toxice, blocuri neuro-musculare prin curarizante, anticolinesterazice sau botulism).

Tulburările de difuziune se traduc clinic fie la nivelul circulației pulmonare prin edem pulmonar acut, fie prin tulburări ale acceptării O_2 în alveole, sau a eliminării CO_2.

Edemul pulmonar acut poate fi datorit unor leziuni alveolo-capilare prin *leziuni chimice* (clor, fosgen, vapori nitroși, caustice de inhalație), prin *anoxie* (CO, methemoglobinizante), *regurgitații* cu pătrunderea conținutului gastric (come, spălături de stomac) sau prin *creșterea presiunii capilare pulmonare* (perfuzii excesive mai ales sodice, șocuri alergice, simpaticomimetice, parasimpaticolitice, depresori miocardici etc.). Este de subliniat faptul că edemele pulmonare toxice nu se tratează ca cele cardiogene (sîngerare, morfină, digitalice, diuretice) ci dacă este posibil prin ventilație asistată.

Transportul oxigenului este diminuat prin procese toxice de hemoliză (anemii secundare), sau prin alterări ale hemoglobinei (carboxihemoglobina, methemoglobina). În aceste cazuri se folosește inhalația de O_2 pur sau hiperbar.

Tulburările schimburilor de gaze alveolo- și celulocapilare. Ca urmare a alterării membranei alveolo-capilare, O_2 scade, ducînd la o *hipoxie* tratabilă simptomatic cu oxigenoterapie. Hipercapniile sînt datorite fie unei scăderi a ventilației, fie unei atmosfere poluate cu CO_2. Uneori se poate constata o *hipocapnie* prin eliminarea crescută de CO_2 prin hiperventilație.

Sindroamele toxice respiratorii. În principal este vorba fie de scăderea aportului de O_2 — *hipoxie* — de acumularea CO_2 — *hipercapnie* — și în sfîrșit, de o combinație de hipercapnie cu hipoxie supraacută — *asfixie*.

Hipoxia. Aportul scăzut de O_2 se datorește în general atmosferei sărace în oxigen, prezenței unui gaz inert sau leziunilor pulmonare (caustice, obstrucții bronșice etc.).

Semnele clinice şi biologice sînt: *cianoza* în grade diferite (dar care poate lipsi în stări anemice şi în intoxicatii cu CO), *creşterea ventilaţiei*, *creşterea uşoară a tensiunii arteriale*, *tahicardia* şi *tulburările psihice* (euforie sau torpoare). Prelungirea stării de hipoxie fără o intervenţie terapeutică poate duce la comă, uneori la crize convulsive, stare de şoc, stop respirator şi cardiac. Este de notat că stopul respirator sau anoxia totală nu pot fi tolerate de către sistemul nervos central mai mult de 3 minute. După 5 minute, măsurile de terapie intensivă sînt practic ineficace. Supravieţuirile după această perioadă de anoxie se însoţesc de sechele neurologice grave. Este totuşi de remarcat că anoxia este mai bine suportată de către copii şi în intoxicaţiile cu barbiturice.

Hipercapnia. Din punct de vedere *etiologic*, acumularea crescută de CO_2 apare în tulburările de permeabilitate traheală sau bronşică, în depresiunile centrilor respiratori, în polinevrite cu reducerea mişcărilor toracice etc. Respiraţia de CO_2 dintr-o atmosferă confinată sau accidentele de anestezie, merită şi ele să fie menţionate.

Din punct de vedere *clinic*, se observă cefalee, agitaţie, dispnee, o creştere a frecvenţei şi amplitudinii mişcărilor respiratorii, o hipertensiune arterială predominant sistolică, tahicardie, transpiraţii şi roşeaţă a tegumentelor. Secreţia bronşică este crescută, uneori împiedicînd într-o fază mai avansată ventilaţia. Dacă nu se intervine, apar cianoza, torpoarea şi coma.

Asfixia. O hipercapnie cu hipoxie supraacută se întîlneşte mai ales în intoxicaţiile acute cu edem glotic, laringospasm, sau bronşiolită capilară. Prin stimularea reflexă a centrului respirator, se produc eforturi puternice de respiraţie, tahicardie şi hipertensiune arterială. Acidoza sanguină este caracteristică. În condiţiile şi intervalele menţionate la anoxie, după 3 minute tensiunea arterială se prăbuşeşte, apare bradicardia şi apoi stopul cardiac.

Tulburările respiratorii de origine toxică necesită în mod imperios un ansamblu de măsuri, care se impun a fi instituite cu mijloace simple sau complexe, după posibilităţi. În linii generale este necesară prevenirea, sau combaterea edemului pulmonar toxic, asigurarea ventilaţiei pulmonare şi combaterea infecţiilor bronhopulmonare.

12.1.1.1. RESPIRAŢIA ARTIFICIALĂ

O problemă deosebit de importantă o constituie *permeabilizarea căilor aeriene.* Această acţiune este indispensabilă în spasmele şi edemele laringiene, în edemele pulmonare cu secreţie abundentă şi în stările comatoase. Protruzia mandibulei bolnavului aşezat cu capul în hipoextensie şi în decubit dorsal pentru curăţirea cavităţii bucale şi a orofaringelui de secreţii. În cazurile de edem largingian acut permeabilizarea căilor aeriene se obţine prin traheostomie. În comele profunde o sondă prevăzută cu un balonaş obturator protejează bolnavii intubaţi de aspiraţii ale secreţiilor gastrice provenite din vărsături sau regurgitaţii. Obstrucţia bronşiilor principale face necesară aspiraţia după ce bolnavul a fost intubat. În lipsa acestor mijloace de dezobstrucţie bronşică se folosesc bronhodilatatoarele (aminofilină, izoproterenol, orciprenalină), mucoliticele şi proteoliticele (acetilcisteină, alfachemotripsină, corticoizi — beclometazon, dexametazon, betametazon) şi antibiotice pentru edemul inflamator.

Nu numai stopul respirator, dar chiar prezenţa cianozei, a respiraţiei superficiale sau bradipneei, impun respiraţia artificială. Această metodă este folositoare numai în cazul cînd căile aeriene sînt permeabile, sau după dezobstruarea lor. Metodele vechi de respirație artificială (presiunea toracelui și ridicarea brațelor sau presiunea toracică posterioară) nu se mai folosesc. În tot cazul este necesar ca gîtul bolnavului să fie în extensie și mandibula împinsă înainte.

„Respirația gură la gură“ sau „gură la nas“ se face prin intermediul unui tifon sau batiste. Se astupă orificiul prin care nu se insuflă aerul. La copil insuflația se face simultan și pe nas și pe gură. De un ajutor important sînt *canulele buco-faringiene*, prin care se poate face insuflația. Metoda produce o ușoară hipercapnie, o anumită hiperventilație; în cazul cînd se produce simultan și o insuflație gastrică, episodic se întrerupe respirația și se apasă subombilical pentru eliminarea aerului (vezi vol. I cap tehnici).

Balonul Ruben este foarte simplu și eficace, putînd fi utilizat ca atare, sau cu mască și sondă traheală.

Ventilația mecanică este indispensabilă cînd respirațiile sînt superficiale, de cele mai multe ori în iminența de stop respirator. Bineînțeles, dacă există aparatură necesară se poate asigura o asistare mecanică a respirației spontane. Nu există contraindicație pentru respirația asistată.

12.1.1.2. OXIGENOTERAPIA

Indicațiile oxigenoterapiei sînt:

— *intoxicația cu oxid de carbon*; administrarea O_2 la o presiune de 2 atmosfere elimină rapid CO;

— *hipoxiile grave*, înainte ca leziunile viscerale grave să se instaleze, mai ales însoțite de stop cardiac;

— *intoxicațiile cu gaze toxice iritante*;

— *edemul pulmonar toxic.*

Tehnici de administrare. În general se folosesc sondele nazale, măștile și instalațiile hiperbare.

Sonda nazală se introduce într-o nară, cam cît este distanța narină-tragus, astfel încît să nu depășească cavumul. Sonda nazală evită acumularea de CO_2 și la un debit de O_2 de 4—6 litri/minut, asigură o concentrație de 50%.

Măștile de oxigen pot asigura concentrații mai mari de O_2, dar nu sînt totdeauna bine suportate de bolnavi.

Oxigenoterapia hiperbară se aplică cu ajutorul unor chesoane și presupune mai multe aplicații la o presiune de 2 atmosfere. Indicațiile acestei metode sînt: intoxicațiile cu CO, methemoglobinemii toxice cu anoxie, emboliile gazoase asociate cu o intoxicație, suferințele cerebrale anoxice.

Măsuri chimioterapeutice în anoxie. Ele cuprind folosirea alcalinizantelor (reductori ai acidozei) și reductori ai metabolismului cerebral (barbiturice în doze mari și fenotiazinice-clorpromazina) asociate sau nu cu refrigerație moderată (34—36°). Aceste măsuri sînt destul de rar folosite.

12.1.1.3. TRATAMENTUL EDEMULUI PULMONAR TOXIC (E.P.T.)

În cazurile E.P.T. produs de gaze toxice sau de corosivi, bolnavul, scos din mediul toxic, este ținut în repaus absolut; pentru a se reduce consumul de oxigen, nu se permite nici o mișcare, nici un efort. În stările de agitație se dau barbiturice în doze mici și codeină pentru calmarea tusei. Nu se dă morfină.

Oxigenoterapia trebuie aplicată cît mai precoce. În cazurile cînd E.P.T. este produs de substanțe corosive, în lichidul de umidificare a oxigenului se introduce bicarbonat de Na sol. 5% și 2—3 fiole de adrenalină, pentru a combate hipersecreția și bronhospasmul. Oxigenoterapia este aplicată pînă la dispariția dispneei și a cianozei.

Emisiunea de sînge este importantă. Se scoate mai sigur prin flebotomie decît prin venepuncție, la început 500—700 ml sînge, iar dacă E.P.T. nu a dispărut, intervenția se repetă de cîteva ori cu cantități mai mici de sînge (100—200 ml).

Miofilina intravenos (0,24—0,48 g) combate bronhospasmul.

Tonicardiacele se administrează numai dacă există semne clinice de insuficiență cardiacă.

Antibioterapia se face cu penicilină, solvocilină, ampicilină, pentru prevenirea infecțiilor pulmonare.

Alte medicamente folosite pe scară mai redusă sînt calciu gluconic soluție 20%, 10—20 ml i.v., de cîteva ori pe zi și hemisuccinat de hidrocortizon, 50—150 mg/24 ore.

Nu este recomandabilă respirația artificială și nici administrarea carbogenului (O_2, 95% + CO_2, 5%).

Precauții: regimul este hidrozaharat în cantități minim necesare; se evită administrarea de lichide și perfuzii glucozate în cantități mari și încălzirea bolnavului.

12.1.2. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR CARDIO-VASCULARE TOXICE

Insuficiența circulatorie acută reprezintă o complicație redutabilă în intoxicațiile acute. La aceasta se pot adăuga unele tulburări de ritm; ambele complicații pot duce la stop cardiac.

12.1.2.1. COLAPSUL

Această stare presupune o hipotensiune arterială (sub 8 cm Hg) prelungită și oligurie.

Cel mai frecvent se întîlnesc stări de colaps în:

— *scăderea masei circulante* (hipovolemie), în intoxicațiile însoțite de hemoragii, pierderea de lichide (diaree, vărsături);

— *mărirea volumului patului vascular* (vasodilatație), mai ales în intoxicațiile cu medicamente depresoare ale sistemului nervos central, alfa-blocante, opiacee, nitriți, hidrocarburi, alcool etc.;

— *diminuarea debitului cardiac*, îndeosebi în intoxicațiile cu toxice cardiotrope. În aceste cazuri există un decalaj între hipotensiunea arterială și hipertensiunea venoasă.

Măsuri de prim ajutor. Se asigură *ventilația*, se fac *perfuzii cu soluții macromoleculare* (Dextran 70, Dextran 40) și *Norartrinal*, dacă nu este un toxic cardiotrop; de asemenea se dau *tonicardiace* intravenos și *izoproterenol.*

Măsuri terapeutice în spital. Echilibrare electrolitică cu soluții izotonice clorurosodice (9 g/l sau 77 mEq) și bicarbonatate (14 g/l) și soluții glucozate 5 sau 10%. Cantitățile perfuzate depind de ionogramă, hematocrit și tensiunea arterială. Aceasta din urmă este menținută la 90—100 mmHg (vezi și tratamentul tulburărilor electrolitice). În lichidele de perfuzie se va pune Norartrinal în cantități și la un debit necesar menținerii tensiunii arteriale la 90 mmHg.

Controlul clinic al măsurilor precedente se efectuează prin controlul pulsului, al diurezei și al căldurii extremităților.

Accidente posibile ale terapiei precedente:

— ischemie cutanată la locul perfuziei, dacă acul sau cateterul nu a fost introdus suficient în venă;

— ischemie viscerală (mai ales mezenterică) la vîrstnici și aterosclerosi, la care perfuziile cu simpaticomimetice trebuie să fie minime ca durată și dozaj; oliguria persistentă în ciuda ridicării tensiunii arteriale sugerează ischemia renală. În aceste cazuri aminopresoarele sînt suprimate;

— fenomene de intoxicație digitalică, care se combat cu atropină, fenitoin, propranolol (dacă nu sînt semne de insuficiență cardiacă) și la nevoie și dacă e posibilă, antrenarea electrosistolică endocavitară.

12.1.2.2. STĂRILE DE ȘOC

Fără a ne propune a dezvolta o discuție cu intenția de a diferenția șocul de colaps, pentru precizarea conținutului termenilor folosiți, reamintim că în colaps este vorba de o hipotensiune arterială prelungită, și oligurie, în timp ce în șoc, în afară de aceste simptome se adaugă un tablou clinic foarte grav: extremități reci și cianozate, balonare abdominală, oligo-anurie, uneori hemoragii digestive etc.

Șocul toxic poate apărea imediat ca urmare a acțiunii toxicului asupra diferitelor țesuturi, producîndu-se hemoragii digestive, anoxii, acidoze toxice, citoliză, mai ales hepatică și infecții.

O altă formă de șoc toxic este întîlnită cînd măsurile medicale intervin tîrziu sau au fost neadecvat aplicate.

Un rol important în stările de șoc îl au ischemiile mezenterice, care favorizează proliferarea microbiană în peretele intestinal și fenomenele de șoc toxico-septic.

În terapeutica șocului septic trebuie de asemenea să se țină seamă de existența unor tulburări biologice complexe, ca de pildă agregarea intracapilară a hematiilor (sludge), acidoza lactică și fibrinoliza secundară unui proces de coagulare diseminată; în capilare se produc microtromboze, care se însoțesc ulterior de scăderea fibrinei și a factorilor de coagulare. La baza acestui fenomen, denumit coagulopatie de consum, se află o inițială activare a fenomenelor de coagulare sub influența endotoxinelor din peretele intestinal.

Tratamentul stărilor de șoc. Măsurile menționate la stările de colaps sînt aplicabile și în stările de șoc. Totuși sînt cîteva precizări de făcut. Aminele presoare și cea mai simplă, adrenalina, pot fi utile și indispensabile în șocurile cu componente anafilactice. Primul ajutor constă în asemenea cazuri din adrenalină și respirație „gură la gură“, bolnavul fiind așezat în decubit dorsal cu capul fără pernă și cu membrele inferioare ușor ridicate. Căile aeriene sînt dezobstruate. Se va urmări cu ajutorul perfuziilor corectarea acidozei și a hiperventilației. Date fiind tulburările complexe, pentru combaterea fenomenelor de sludge vor fi folosite perfuzii cu Dextran $_{40}$ (Rheomacrodex), cu greutate moleculară mică; dar în aceste cazuri trebuie să se țină seamă că dextranul se folosește numai cînd diureza este satisfăcătoare. Dextranul se administrează în perfuzie intravenoasă în cantitate de 500—1 000 ml în ritm de 10 ml/min pînă la creșterea presiunii venoase centrale la 10 cm H_2O. Aceasta din urmă se menține în continuare cu o soluție izotonică de glucoză și ser fiziologic.

Medicația vasodilatatoare de tip alfalitic care pare rațională pe plan patogenic nu dă în mod practic rezultate. Hydergine, 1 fiolă (0,3 mg) se poate da la fiecare oră; de asemenea Regitine (fentolamină) se administrează cîte o fiolă (10 mg) la 150 ml de lichid perfuzat.

În lipsa substituenților de plasmă se folosesc soluții glucozate sau saline izotonice.

Oxigenoterapia se aplică în funcție de starea ventilației și a acidozei.

Dacă există dureri puternice, ca în cazul intoxicațiilor cu substanțe corosive, se administrează Mialgin și la nevoie morfină.

Dacă hematocritul nu sugerează pierderi mari de lichide, Norartrinalul (2 fiole) (soluție 2‰) este perfuzat în 1 000 ml soluție fiziologică, sau glucozată 5%, în ritm de XX-XL picături/minut, sau în ritmul care asigură o tensiune arterială de 90 mmHg.

Trebuie menționat faptul că aminele presoare în general sînt ineficace în stările de acidoză metabolică. În asemenea cazuri, pe lîngă oxigenarea adecvată menționată, se administrează bicarbonat de sodiu soluție 14‰ sau THAM 0,3 M. Trebuie însă menționat de asemenea că aminele presoare sînt contraindicate în intoxicațiile cu organofosforice, organoclorate, solvenți organici, digitalice. În unele intoxicații (barbiturice, benzodiazepine, neuroleptice, fenotiazine și clonidină) este preferată folosirea angiotensinei și vasopresinei. În șocul exotoxinic folosirea corticoterapiei este controversată. În tot cazul se consideră necesare doze foarte mari (20—30 mg/kg/zi) de metilprednisolon și de (4—8 mg/kg/zi) dexametazon.

Stările de deshidratare trebuie apreciate și clinic, bilanțurile pierderilor ca și ionogramele corecte și des repetate nefiind totdeauna realizabile. Aceste semne comandă folosirea de soluții izotonice de NaCl și glucoză (3 000—4 000 ml) mai ales în lipsa unor stări care constituie contraindicații: edem pulmonar acut toxic și insuficiență renală acută toxică.

Aportul caloric este asigurat prin soluții de glucoză 20% în ser fiziologic.

Hemisuccinatul de hidrocortizon în doze de 150—200 mg/24 ore, pe cale intravenoasă și asociat perfuziilor menționate, împreună cu antibioticele, este util mai ales în șocurile infecțioase; el potențează acțiunea aminelor presoare.

12.1.2.3. INSUFICIENȚA CARDIACĂ CONGESTIVĂ SUBACUTĂ ȘI EDEMUL PULMONAR ACUT DE ORIGINE TOXICĂ

Aceste stări pot apare în intoxicații la cardiaci, în intoxicații cu gaze iritante sau caustice, în stările terminale ale șocului; ele pot apare însă și ca rezultat al unei supraîncărcări volemice.

Tratament. Imediat ce apar raluri subcrepitante, caracteristice, bolnavul este pus în poziție șezîndă, cu membrele inferioare atîrnînde, se face o emisiune de sînge şi se pun garouri la rădăcinile membrelor. Căile aeriene sînt dezobstruate; se injectează Mialgin sau morfină şi aminofilină.

În raport cu starea bolnavului se dau diuretice dacă este prezentă o supraîncărcare cu apă şi sodiu, se administrează Isuprel în caz de bradicardie şi O_2 pur dacă există o anoxie prelungită.

În cazurile de insuficienţă cardiacă cu tahicardie şi creşterea presiunii venoase, se dau digitalice intravenos. Tonicele cardiace se dovedesc mai puţin eficace cînd există leziuni necrotice (infarcte) sau difuze (intoxicaţii cu CO) ale miocardului. În locul digitalei poate fi folosit *glucagonul* i.v. 1—2 mg la intervale de 20 minute sau în perfuzie continuă.

12.1.2.4. TULBURĂRILE TOXICE DE RITM ŞI CONDUCERE

Tulburările de excitabilitate. Cel mai adesea tulburările de ritm apar în intoxicaţiile cu solvenţi organici, solvenţi cloraţi şi iatrogenic prin administrarea de amine presoare sau supradozarea digitalică.

Modificările biologice care favorizează tulburările de ritm şi de conducere sînt: anoxia, hipotermia (sub 33°) şi tulburările hidroelectrolitice (hipernatremia, hipokaliemia hipercalcemia şi alcaloza).

În ordinea gravităţii se întîlnesc următoarele tulburări de ritm: extrasistole ventriculare (mono- şi polimorfe), tahicardii ventriculare, fibrilaţii ventriculare.

Trebuie menţionat faptul că de obicei tulburările toxice de ritm nu răspund la antiaritmicele obişnuite sau la şocul electric. În intoxicaţii cu organofosforice tulburările de ritm şi de conducere cedează la atropină şi activatori de colinesterază. În cele digitalice este necesară clorura de potasiu, xilina şi la nevoie stimularea electrică endocavitară; chinidina şi procainamida sînt contraindicate în intoxicaţiile cu fenotiazine. În aceste cazuri ca şi în foarte multe tulburări de ritm se foloseşte xilina i.v., 100—200 mg după care se administrează în ritm de 3 mg/minut. La nevoie şi dacă nu se găseşte vena pentru perfuzie xilina se administrează i.m. (200—300 mg la intervale de 2—3 ore). În lipsa de efect este aplicată stimularea endocavitară.

Scăderea excitabilităţii se mai poate obţine cu *procainamidă* în 80% din cazuri. Se dau intramuscular sau intravenos maximum 4 g procainamidă timp de 4 ore. De multe ori doza de 50 mg pe minut restaurează ritmul sinuzal în 5—10 minute. Cel mai des se dizolvă 3 g de substanţă în 250 ml soluţie glucozată şi se perfuzează 100 mg în primul minut şi apoi 50 mg/minut. Căderea tensiunii arteriale se va corecta cu Norartrinal (2 mg în 500 ml soluţie glucozată 5%).

Se administrează de asemenea Ajmalin şi Propranolol. Tahicardiile supraventriculare beneficiază de digitalice intravenos. Dacă apare fibrilaţia ventriculară se recomandă masajul cardiac extern şi defibrilarea electrică.

Supradozarea digitalei este combătută cu clorură de potasiu (2 g de 3—5 ori pe zi, oral) şi în cazuri grave se dizolvă 3 g de substanţă în 500 ml glucoză 5% şi se perfuzează intravenos. Se întrerupe perfuzia dacă pe ECG apare unda T ascuţită, înaltă, simetrică. În acelaşi scop se poate administra Fenitoina injectabilă, sau în comprimate.

Tulburări de conducere. Cel mai frecvent se întîlnesc în intoxicaţiile cu chinină şi chinidină, antimalarice de sinteză, antideprin, ajmalină etc.

Din punct de vedere electrocardiografic apar: alungiri ale deflecţiunii intrinsecoide, lărgirea complexelor rapide, blocuri cu extrasistole şi stopul cardiac.

Tratamentul se face cu lactat de Na molar în perfuzii i.v. sub controlul ECG. În bradicardiile sinusale (intoxicaţii cu substanţe organofosforice) se dă atropină i.m. şi. i.v.

12.1.2.5. STOPUL CARDIAC

Clinic, stopul cardiac se traduce prin pierderea cunoştinţei, dispariţia pulsului şi bătăilor inimii, oprirea respiraţiei şi midriază progresivă. Semnul de certitudine este abolirea pulsaţiilor arterei *femurale.* Apare destul de frecvent la stările grave de intoxicaţie.

Substanţele care produc mai frecvent stopul cardiac sînt digitala, diureticele mercuriale, bariul, aconitina etc.

Alte substanţe pot produce fibrilaţia ventriculară, mai ales dacă intervine o medicaţie adrenergică. Printre acestea menţionăm: benzenul, tetraclorura de carbon, cloroformul, tricloretilenul, ciclopropanul.

O altă categorie de substanţe medicamentoase pot produce fibrilaţia ventriculară, dacă sînt folosite în doze toxice sau pe cardiopatii preexistente; printre acestea semnalăm: chinina, chinidina, antimalaricele de sinteză, antideprinul, procainamida, ajmalina şi beta-blocantele adrenergice.

În afară de aceste intoxicaţii care pot produce direct stopul cardiac, indirect se întîlneşte în hipoxiile toxice neglijate, sau în stările de şoc prelungite. Tratamentul aplicat tardiv poate duce la leziuni cerebrale definitive (decerebrare) şi comă depăşită.

Tratamentul. Masajul cardiac extern se aplică în primele 3—4 minute şi se însoţeşte în mod obligatoriu de o respiraţie asistată. Se comprimă ritmic treimea inferioară a sternului cu 2 mîini (la copil cu o singură mînă) într-un ritm de o apăsare pe secundă, cu relaxare bruscă a sternului. Nu se apasă pe coaste şi nu se presează sternul mai mult de 4—5 cm în profunzime (vezi vol. I cap. 12).

Respiraţia asistată, după situaţie, se face „gură la gură“ şi anume o respiraţie pentru 5 impulsuri sternale sau cu oxigen pur prin intubaţie.

Eficacitatea masajului cardiac este apreciată în primul rînd prin reluarea certă a bătăilor pulsului la femurală; dovada că manevra a intervenit în timp util este făcută de: regresiunea midriazei, trecerea la mioză, reluarea respiraţiei spontane şi mai ales a conştienţei.

Medicaţia auxiliară masajului cardiac constă din: adrenalină sau noradrenalină (cu excepţia intoxicaţiilor prin solvenţi), isuprel, lactat de Na molar, THAM.

Defibrilarea electrică se aplică în cazurile de fibrilaţie ventriculară, ca şi antrenarea electrosistolică endocavitară, dacă este posibil.

Eliminarea toxicului şi prevenirea recidivelor sînt asigurate prin *hiperventilaţie,* în intoxicaţiile cu solvenţi, prin *exsanguinotransfuzie,* la derivaţii chinoleinici şi prin *hemodializă* în alte intoxicaţii.

12.1.3. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR GASTRO-INTESTINALE

12.1.3.1. TRATAMENTUL LEZIUNILOR BUCO-FARINGIENE

Leziunile bucofaringiene apar mai ales după substanțe corosive. Este necesară curățirea de cîteva ori pe zi a cavității bucale cu tampoane de vată înmuiate în apă bicarbonatată, sau cu glicerină boraxată. Rezultatele sînt și mai bune dacă se aplică și o soluție uleioasă de vitamină A cu hidrocortizon. Dacă leziunile bucale au un caracter ulcero-necrotic, tratamentul local cere prudență și se impune antibioterapia și corticoterapia generală.

12.1.3.2. TRATAMENTUL LEZIUNILOR ESOFAGO-GASTRICE

Nu se face spălătură gastrică și nici nu se provoacă vărsături în intoxicațiile cu corosive.

Bazele corosive necesită administrarea *per os* de lapte, apă, sucuri de fructe, oțet diluat și apoi albuș de ou, ulei vegetal în cantitate de 200—300 ml.

În ingestia de acizi corosivi, *per os* se dă lapte, lapte de magnezie (1 linguriță magnesia usta la un pahar cu apă) soluție de săpun sau hidroxid de aluminiu, urmate și aici de albuș de ou și ulei vegetal. Trebuie subliniat că măsurile precedent menționate sînt de dorit dar în mod obișnuit nu avem la îndemînă cele necesare astfel încît o importanță primordială o are primul gest indispensabil și anume *ingestia de apă potabilă.*

Durerile sînt calmate cu injecții de Mialgin sau morfină. Antibioterapia este exclusiv parenterală. Se dă de preferință Ampicilina în doze de 25 mg/kg pe zi, timp de 10—15 zile. În același timp se folosește corticoterapia parenterală la început și orală după ce bolnavul poate să înghită. Corticoterapia nu va depăși 10 zile pentru a nu risca o perforație de stomac sau esofag.

Tratamentul vărsăturilor. În cursul intoxicațiilor, în anumite limite vărsăturile sînt utile pentru eliminarea toxicului eventual neabsorbit pe cale digestivă. Persistența lor duce la grave tulburări în metabolismul apei și electroliților, ca și la posibilitatea pneumoniei de aspirație în stările comatoase.

La bolnavii conștienți, greața și vărsăturile pot ceda prin administrarea din jumătate în jumătate de oră a unor cantități mici de ceai rece sau de antiacide (geluri de aluminiu, lapte de magneziu, sau lapte). În stările de gastroenterită acută se suprimă pe durata lor alimentația perorală și se administrează atropină (0,5—1 mg i.m., de 3 ori pe zi). Dacă atropina nu este eficientă pentru oprirea vărsăturilor, se recurge la Plegomazin 1—2 fiole i.m. (25—50 mg), la 4—8 ore, sau la Emetiral (2—3 supozitoare în 24 ore). Ultimele medicamente fenotiazinice sînt însă contraindicate în intoxicatiile cu substanțe depresive ale sistemului nervos central, sau în icterele toxice. Dacă nici această medicație nu oprește vărsăturile, se dă Mialgin (50-100 mg), la 6—8 ore.

Există însă vărsături reflexe prin stimuli din plămîn și bronhii (gaze toxice, edem pulmonar toxic), care nu răspund la medicația menționată, ci mai bine la O_2. Nici cele produse de toxice ale sistemului nervos (morfină, digitală, salicilați) nu răspund la medicația antiemetică obișnuită, doar cu excepția terapiei fenotiazinice. Vărsăturile din distensiile abdominale nu se remit nici ele pînă la dispariția distensiei.

Bineînțeles, reechilibrarea electrolitică este un factor esențial în combaterea vărsăturilor.

12.1.3.3. TRATAMENTUL DIAREEI ȘI DISTENSIEI ABDOMINALE

În cazul toxicelor ingerate, diareea poate fi o cale de eliminare, dar această tulburare nu trebuie să dureze mai mult de 24 ore de la ingestie.

În lipsa vărsăturilor, diareea poate fi oprită prin *carbonat de calciu* (3—4 lingurițe în 24 ore), *bismut carbonic* (1 g de 2—3 ori pe zi), *hidroxid de aluminiu* sau *cărbune activat* (1—3 lingurițe în 24 ore).

Dacă totuși diareea nu cedează, se dă atropină (1-3 mg/24 ore) sau *Tinctură de opiu* (V—X picături de 3 ori pe zi).

În cazurile rebele se recurge la Mialgin (50—100 mg la intervale de 4—6 ore) sau *Hidromorfon-atropină* (Dilauden-atropină), 1—3 fiole în 24 ore, dacă nu au contraindicații speciale.

În diareele din intoxicațiile cu organofosforice se administrează atropină.

Distensia abdominală poate fi combătută prin aspirația gastrică sau intestinală. În ileusul dinamic din intoxicații nu se dau substanțe colinergice. Una din măsurile importante o constituie reechilibrarea electrolitică.

12.1.3.4. TRATAMENTUL HEPATITEI ACUTE TOXICE

Substanțele toxice pot da diferite forme de leziuni hepatice, în care principalele procese sînt citoliza, steatoza și icterul.

Procese citolitice. Aceste procese pot fi produse de *anestezice* sau de *solvenți organici:* cloroform, ciclopropan, eter, halotan (rar), monocloretan, tetracloretan, tetraclorură de carbon (cu nefrită asociată), tribrometanol, tricloretilen.

Pot da leziuni citolitice:

medicamentele antireumatismale (sărurile de aur, fenilbutazona, clorzoxazona);

antitiroidienele de sinteză și tuberculostaticele (izoniazida, P.A.S., pirazinamida, streptomicina, sulfonele, thiosemicarbazona);

ciuperci (amanita falloides):

derivați nitrați (dinitrobenzen, dinitrotoluen, nitrofurantoin, nitropropan);

diuretice (clorotiazida);

inhibitori ai monoamino-oxidazelor (iproniazidă);

derivați fosforici.

Steatoza hepatică. În doze mari unele antibiotice pot da steatoză hepatică (cloramfenicol, eritromicină, oleandomicină, tetracicline), precum și *hormonii*, mai ales în timpul sarcinii (estrogeni, progestative) și anticoncepționalele.

Icterul. Se produce în cursul unor tratamente hormonale (androgeni metilați, progestative, tiroxină), sau cu: substanțe de contrast (acid iopanoic, bunamyodyl), fenotiazine (hepatită colestatică şi alergică), vitamina K sintetică. Alte tulburări hepatice pot fi date de aloxan, alcool, arseniacale, săruri de bismut, colchicină, dioxan, EDTA, polivinilpirolidon, uretan.

Principalele forme de leziune hepatică. 1. *Hepatita citolitică* apare mai ales în intoxicaţiile cu fosfor şi cu amanita falloides. Se constituie o necroză celulară în grade diferite, corespunzînd formelor clinice benigne, sau severe.

2. *Steatoza hepatică* se datoreşte unei carenţe toxice de metionină; ea se poate produce rapid, într-o anumită măsură, în intoxicaţia acută, dar are mai ales un caracter progresiv. După toxic, se poate produce o *steatoză toxică* (alcool, antibiotice din grupul tetraciclinelor, cloroform, cortizon) şi una de carenţă, care se dezvoltă în timp (brombenzen, etionină, hexaclorbenzen).

3. *Hepatita colestatică* apare după metiltestosteron, noretandrolon, putînd evolua spre o ciroză xantomatoasă.

Formele clinice de hepatită toxică. 1. *Formele uşoare* prezintă astenie, tulburări digestive şi icter în care tabloul clinic se poate apropia de hepatita virală sau de icterul colestatic.

2. *Coma hepatică* este caracterizată de halenă fetidă, *flapping tremor*, rigiditate musculară; uneori stări convulsive şi fenomene de insuficienţă hepatică (icter, hemoragii, transaminază piruvică foarte ridicată etc.). Din punct de vedere biologic se constată creşterea bilirubinei directe şi indirecte, scăderea clearance-ului pentru BSP, hiperamonemie, scădere a proteinelor plasmatice, a colesterolului, şi a ureei.

Tratamentul hepatitelor toxice. Hotărîtoare este accelerarea eliminării toxicului prin hiperventilaţie, dacă este vorba de clor, evacuarea digestivă pentru substanţe ingerate şi exsanguinotransfuzia. Multe hepatite toxice se remit în cîteva zile, în afară de cele cu hemoragii şi echimoze profuze, care au un prognostic grav.

Ţinîndu-se seama de marea capacitate regenerativă a celulelor hepatice, acest proces va fi ajutat prin perfuzii cu soluţii glucozate hipertonice. Uneori, în aceste cazuri poate apare o hiperglicemie rezistentă la insulină.

În raport cu formele clinice menţionate se va da metionină în hepatitele toxice cu carenţă, doze moderate de fenobarbital în icterele cu defect de glicurono-conjugare şi prednison în cele colestatice.

Tratamentul comei hepatice toxice se face prin reechilibrare umorală, combătîndu-se hipoglicemia, hipovolemia şi hipokaliemia. Se suprimă alimentaţia proteică şi se face aspiraţia gastro-duodenală, pentru hemoragii. Se dau antibiotice intestinale (neomicină), se combate amoniemia cu acid glutamic, ornitină, arginină etc., perfuzii de manitol, vitamina K şi exsanguinotransfuzie în formele convulsivante.

12.1.4. TRATAMENTUL NEFROPATIILOR TOXICE

Măsurile terapeutice sînt aplicate în funcţie de forma clinică a nefropatiei toxice.

12.1.4.1. TRATAMENTUL OLIGOANURIILOR FUNCŢIONALE

Aceste forme sînt cele mai des întîlnite şi se datoresc mai ales căderilor tensionale şi unor tulburări hidroelectrolitice: deshidratare, carenţă potasică şi sodică, acidoză etc. Principalul semn clinic este creşterea ureei sanguine. Nu este vorba propriu-zis de o insuficienţă renală ureea urinară depăşind 15 g/l. Tratamentul constă în restabilirea masei sanguine, hidratare şi restabilirea echilibrului ionic. În cazurile în care eliminările de uree urinară sînt mai coborîte (5—15 g/l), se poate folosi manitolul în perfuzie (soluţie 10%, 500 ml în interval de 3 ore).

12.1.4.2. TRATAMENTUL ANURIILOR TOXICE

Insuficienţa renală acută de origine toxică poate apare în primul rînd prin acţiunea directă a substanţelor toxice asupra rinichiului: *săruri metalice* (arsenic, bismut, mercur, plumb, uraniu); *antibiotice* (neomicină, streptomicină, tetracicline perimate); *substanţe organice* (cloroform, etilen-glicol, etoxi-etanol, tetraclorură de carbon). În accidente transfuzionale pot apare anurii datorate hemolizei. La fel în intoxicaţiile cu săruri de cupru. Hemoragiile după anticoagulante pot da şi ele anurii toxice.

Tulburări ale excreţiei renale pot fi determinate de manitol, sulfamide sau în litiazele secundare antimitoticelor. Unele şocuri alergice se pot înscrie în condiţiile etiologice (iod, venin de albine).

Baze clinice. Lipsa iniţială de simptome poate fi întreruptă de tulburări digestive, de alterare a stării generale, de anoxie, stare de şoc etc. Semnul de certitudine este *anuria.* Uneori în perioada iniţială diureza porneşte, dar se ridică ureea sanguină, cea urinară scăzînd sub 5 g/l. În prima săptămînă anuria este relativ bine tolerată, în timp ce azotemia se ridică la 1,5—3 g‰. Administrarea intempestivă de lichide poate duce la edem pulmonar sau cerebral. Un factor de certă gravitate şi de risc letal îl constituie acidoza plasmatică şi hiperkaliemia. În general după 10 zile diureza poate reapare, dar în această perioadă mai persistă tulburări electrolitice, anemie şi o stare intensă de denutriţie.

Tratamentul de reechilibrare a unei oligoanurii. Prima măsură este administrarea de lichide în cantitate de 400 ml + diureza. Hidratarea orală, dacă este posibilă, se face cu ceai îndulcit, compot sau suc de fructe proaspete. Dacă apar vărsăturile, se face hidratarea parenterală cu soluţie glucozată 20%. Aportul de sodiu sau de potasiu este prohibit, cu excepţia cazurilor cu mari pierderi indicate de ionogramă. Nici într-un caz nu se va da Na în intoxicaţiile cu tetraclorură de carbon.

Dacă apar convulsii, se dă numai gluconat de calciu i.v.

Fenomenele de insuficienţă cardiacă se însoţesc adesea de hipertensiune arterială şi edem pulmonar acut; se recomandă în aceste cazuri reducerea sîngelui circulant, prin sîngerări limitate şi lente. Este de dorit ca raţia calorică să depăşească 1 200 calorii pentru a opri catabolismul proteic. Dacă nu poate fi folosită calea orală, această raţie se asigură prin perfuzii de glucoză.

Epurarea extrarenală se face cu ajutorul dializei peritoneale şi a hemodializei.

Dializa peritoneală, de o eficacitate mai modestă decît rinichiul artificial, permite în special corijarea supraîncărcărilor hidrice.

Hemodializa este indicată în anuriile decompensate. Această noţiune implică: o hiperkaliemie care depăşeşte 7 mEq, o azotemie care depăşeşte 3 g/l, o acidoză în care CO_3H este mai scăzut de 12 mEq. Este indicată de asemenea în intoxicaţiile cu apă (vezi vol. II).

În perioada de reluare a diurezei, precauţiile sînt la fel de necesare. Urinele bogate în electroliţi impun compensarea pierderilor în raport cu ionograma. Urinele sărace în uree impun la început interzicerea regimului proteic (cîtă vreme ureea depăşeşte 2 g/l), după care se pot da 20 g proteine animale pe zi.

12.1.4.3. TRATAMENTUL HEPATONEFRITELOR TOXICE

Sindromul reuneşte simptomele unei hepatite toxice (icter grav) şi a unei tubulonefrite (anurie).

Intoxicaţiile care produc hepatonefrite se datoresc: iodului din substanţe de contrast, ciupercilor, substanţelor hemolizante (hidrogen arseniat), fenacetinei, fosforului, tetraclorurei de carbon, veninurilor; de asemenea pot apare în stările de şoc.

Tratamentul reuneşte în principal măsurile indicate în tulburările hepatice şi renale. Dacă este posibilă, hemodializa precoce poate da cele mai bune rezultate.

12.1.5. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR TOXICE HIDROELECTROLITICE

Tulburările electrolitice şi de echilibru acido-bazic apar rareori în intoxicaţiile uşoare. Nu acelaşi lucru este însă valabil pentru intoxicaţiile severe, mai ales pentru cele ce ajung la stări comatoase.

Baze etiopatogenice. Vărsăturile şi diareea se întîlnesc aproape în toate intoxicaţiile, mai des în intoxicaţiile arsenicale, cu ciuperci, cu substanţă corosivă şi fosfor.

Hipersudoraţia şi hipersecreţia glandulară caracterizate prin pierdere de apă se întîlnesc în intoxicaţiile cu unele specii de ciuperci şi mai ales cu parasimpatomimetice, insecticide organo-fosforate etc.

Aportul parenteral exagerat se întîlneşte în intoxicaţii în care, datorită vărsăturilor sau leziunilor buco-faringo-esofagiene sau gastrice, problema balanţei hidrice este foarte importantă pentru a evita şi deshidratarea şi hiperhidratarea. De cele mai multe ori se greşeşte prin exagerarea aportului parenteral.

Formarea de acizi în exces poate să apară prin metabolizarea unor toxice ca alcoolul metilic sau salicilaţii. În asemenea condiţii, corectarea acidozei este hotărîtoare pentru viaţa bolnavului.

Principalele sindroame prin tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic sînt:

Deshidratarea. Pierderea de lichide sau aportul lor insuficient apare la intoxicaţii cu disfagie, la cei cu transpiraţii excesive, sau la comatoşi. La aceste condiţii trebuie adăugată şi hipertermia. În toxicologie, deshidratarea este globală, atît celulară cît şi extracelulară. Cea celulară pură se găseşte în comele descoperite tardiv, în diabetul insipid etc. În aceste cazuri, apa endogenă care este evaluată la 300—400 ml nu acoperă pierderile, determinînd un exod de apă celulară către spaţiul extracelular.

Din punct de vedere clinic, deshidratarea la bolnavii conştienţi se traduce prin sete, febră, pliu cutanat persistent, iar cînd deshidratarea este importantă apar tulburări neuropsihice, crampe musculare, nelinişte, stări confuze şi manifestări maniaco-depresive. Deshidratarea necorectată duce la colaps, comă şi moarte.

Din punct de vedere al determinărilor obiective, deshidratarea se însoţeşte de creşterea densităţii urinare peste 1 030 şi de hemoconcentraţie, în stadiile avansate.

De cele mai multe ori deshidratarea presupune şi pierderea de electroliţi. Astfel, în intoxicaţiile cu *Amanita phalloides*, intoxicatul nu acuză sete, ci fenomene de insuficienţă circulatorie acută, cu faţa trasă, turgor scăzut şi fenomenele neuro-psihice menţionate. De asemenea apare azotemia şi hiponatremia. Pierderile de Na şi Cl pot duce la tulburări ale echilibrului acido-bazic.

În intoxicaţiile cu vărsături incoercibile apare alcaloza metabolică prin pierdere excesivă de clor, iar în diareele profuze, apare acidoza metabolică, prin pierderea excesivă de sodiu.

Terapeutic, se recomandă perfuzii hipotonice.

Hiperhidratarea. Această stare este rar întîlnită în mod spontan în toxicologia clinică. De cele mai multe ori, se instalează ca urmare a unei insuficienţe renale acute toxice, incorect tratată şi în cazurile de aport hidric exagerat. Aceasta se întîmplă mai ales în cazurile în care funcţia renală nu este abolită, ci doar deficitară, ca de exemplu în intoxicaţiile cu fenoli, sau substanţe corosive.

Aportul excesiv de apă duce la sindromul intoxicaţiei cu apă, caracterizat prin anorexie, slăbiciune severă, somnolenţă, dezorientare şi posibil comă. În aceste cazuri tensiunea arterială este normală, ca şi presiunea venoasă.

Hipopotasemia. Această stare este întîlnită în intoxicaţiile care evoluează cu ileus paralitic, în cele cu diaree şi vărsături incoercibile, în faza de reluare a diurezei, în insuficienţa renală acută toxică. Bolnavul acuză anorexie, slăbiciune considerabilă, vărsături, sughiţ, parestezii ale membrelor, iar în hipokaliemiile severe abolirea reflexelor, paralizia flască a musculaturii striate, şi a celei netede a tubului digestiv (ileus paralitic). Electrocardiograma arată modificări ale fazei terminale (subdenivelarea segmentului ST, alungirea intervalului QT, şi inversarea undei T); aceste modificări corespund în general unei potasemii aflate sub 3—5 mEq/l. Tratamentul constă în perfuzia de soluţii saline sau glucozate care conţin clorură de potasiu, 10 g/zi.

Hiperpotasemia. Apare în insuficienţe renale acute şi în supraîncărcarea terapeutică cu potasiu. Clinic, se constată tulburări neuro-musculare (parestezii, scăderea forţei musculare şi paralizie respiratorie), tulburări cardiace datorită hipoexcitabilităţii inimii (aritmii, colaps, tulburări de conducere şi stop cardiac). Pe EKG apare alungirea lui QT, T ascuţit, simetric.

Hipocalcemia. În mod spontan în come, nu apare o hipocalcemie, totuşi în unele intoxicaţii cu fluoruri, oxalaţi (substanţe antirugină) şi EDTA, se pot înregistra asemenea stări. Clinic, apar tulburări neuromusculare: convulsii, contracturi tetaniforme, agitaţie anxioasă etc. Tratamentul constă în injecţii intravenoase lente cu gluconat de calciu, cu excepţia bolnavilor digitalizaţi (risc de inducere a fibrilaţiei ventriculare).

Acidoza respiratorie. În intoxicaţii apare hipoxie, hipercapnie, cu scăderea pH-ului arterial prin diminuarea ventilaţiei, ca urmare a deprimării centrilor respiratori. Clinic, pot apare transpiraţii abundente, vasodilataţie, tahicardie, hipertensiune, cînd intoxicaţia nu este prea gravă.

Tratamentul constă în ventilație mecanică care remite anoxia și acidoza respiratorie.

Acidoza metabolică. Scăderea pH-ului se datorește scăderii CO_2 mai ales a celui combinat (rezerva alcalină). Aceste acidoze se pot produce prin acumulare de metaboliți acizi, ca acidul lactic (în intoxicațiile cu alcool, cu biguanide antidiabetice, în anoxii și în șoc), prin corpi cetonici (intoxicații salicilice). Acidozele pot fi datorate și formării defectuoase a bicarbonaților sau eliminării renale crescute de ioni de H^+ (în intoxicațiile cu acetazolamidă, izoniazidă, tetracicline degradate). Clinic apare o polipnee compensatorie, dar aceasta duce la deshidratarea și risc de colaps.

Tratamentul constă în soluții bicarbonatate și THAM (v. Tulburările hidroelectrolitice).

Alcalozele respiratorii apar prin creșterea ventilației alveolare (la intoxicații cu salicilați). De asemenea, respirația asistată, incorect aplicată poate duce la alcaloză, cu expresia clinică de hiperexcitabilitate ventriculară.

Alcalozele metabolice. Apar prin pierderi de anioni (vărsături, aspirație gastrică), prin administrare de bicarbonat de sodiu sau lactat de sodiu. Acidoza metabolică se însoțește de pierderi de potasiu, de hipoxie și hipoventilație (pentru tratament v. tulburările echilibrului hidroelectrolitic).

12.1.6. TRATAMENTUL COMELOR TOXICE

Coma toxică, după o zi sau două de la instalare, este conturată printr-un sindrom cu anumite particularități: hipopotasemie, scăderea discretă a rezervei alcaline, creșterea proteinelor totale (prin deshidratare) și prezența de corpi cetonici în urină (prin carență de glucide); sodiul variază în raport cu natura pierderilor și a măsurilor de echilibrare.

Cantitatea de lichid perfuzată în afara unor date precise de bilanț este de 3 000—4 000 ml în 24 ore. Rația calorică este asigurată în primul rînd de glucoză în soluție 10%. Clorura de potasiu se poate adăuga în perfuzie, în funcție de ionogramă. Dacă după aceste măsuri natremia nu a revenit la normal, continuînd a fi coborîtă, se adaugă 2—3 g NaCl.

Rația calorică care este de o importanță deosebită, nu poate fi asigurată de glucoză. De aceea se recurge și la soluții de aminoacizi și emulsii lipidice. Prezentăm în continuare principalele preparate. *Aminofusin* este o soluție perfuzabilă conținînd un amestec de acizi aminați sintetici levogiri, sorbitol, vitamine și electroliți. Folosirea preparatului, este interzisă în nefropatii acute grave și în hiperkaliemii. Prezentare: flacoane pentru perfuzii a 500 ml. *Lipofundin* 10% este o emulsie care conține: ulei de semințe de bumbac, sorbitol, fosfatide de soia, D-L alfa tocoferol și apă distilată. Are valoare energetică în alimentația parenterală. Este contraindicat în: insuficiență hepatică gravă, hiperlipemiile esențiale, sindrom nefrotic, traumatisme craniene, stări de șoc. Reacții adverse: intoleranță locală, febră, tulburări digestive, hemoragii intestinale. Prezentare: flacon de 500 ml. Posologie: perfuzii i.v. 10—20 ml/kg.

Tot pentru acoperirea bilanțului energetic există și alte preparate: *Trophisan* simplu — 100 cal/litru și cu glucoză — 560 calorii/l, *Hidrolizat de proteine* + glucoză (Laboz)—320 calorii/l și *Intralipide* 1 100—2 000 calorii/l.

Un obiectiv principal îl constituie aportul caloric prin sondă gastro-intestinală. Această sondă este introdusă după protecția căilor aeriene, prin introducerea unei canule traheale cu balonaș.

Una din aceste soluții este formată din:

Ulei rafinat (porumb sau floarea soarelui)	100 g
Lactoză	125 g
Lapte pudră	150 g
Ouă	2

Se prepară în mixer , punîndu-se ouăle, se toarnă treptat uleiul la care se adaugă laptele și lactoza în 1,5 l apă. Această emulsie conține 2 000 calorii.

În comele toxice necesitățile calorice variază după natura toxicului. De pildă în cele barbiturice, sau cu fenotiazina, nevoile calorice sînt scăzute; de multe ori se constată o hipotermie. În comele cu hipertermie (de ex. după dinitrofenol), nevoile calorice cresc. Pe de altă parte, în comele prelungite, în cele cu complicații infecțioase sau cu tulburări digestive, diferitele posibilități de aport caloric sînt mediocru tolerate.

12.1.7. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR HEMATOLOGICE TOXICE

12.1.7.1. METHEMOGLOBINEMII TOXICE

Methemoglobina care privează sîngele de O_2 producînd anoxie este un produs reversibil dar capabil să dea tulburări clinice.

Baze etiologice. Cauzele principale sînt reprezentate de:

— intoxicații cu anilină și amine aromatice, derivați nitrați și nitrozați aromatici (coloranți pentru piele și pînză);

— ingestia de apă de fîntînă poluată prin degradare organică și conținînd nitriți;

— medicamente (acetanilida, bismut subnitric, derivați de chinoleină, furazonă, sulfamide);

— mai rar: clorați, fenilhidrazină, nitroglicerină, chinone, albastru de metilen etc.

Baze clinice. Cianoza este prezentă cînd methemoglobina depășește 25% din hemoglobina totală. Pînă la 40% apare oboseala, dispnee moderată. Peste 50% anoxia este gravă, cu risc de colaps, comă și stop cardiac.

Examenele de laborator arată methemoglobinemie la spectrofotometru și bilirubinemie (prin hemoliză).

Tratament. Se spală pielea dacă este vorba de anilină și se administrează oxigen pur. Dacă anoxia este prezentă, se administrează i.v. albastru de metilen (sol. 1% 5—30 ml); oxigenoterapia hiperbară este foarte utilă. Dacă cianoza este moderată, vitamina C este suficientă (1 g i.v.).

12.1.7.2. PANCITOPENII TOXICE

Această stare gravă, datorită unei aplazii medulare nu apare de obicei în intoxicațiile acute, ci în cele cronice.

Este deci vorba mai de grabă de intoxicații cronice care dau pancitopenia (sindrom acut). Totuși adesea la debut pot fi considerate ca sindroame toxice.

Baze etiologice: sînt determinate de obicei de intoxicații profesionale cu benzen, intoxicații medicamentoase (cloramfenicol, citostatice, săruri de aur, derivați din hidantoină) și radiații ionizante.

Baze clinice. Agranulocitoza și trombopenia preced anemia. Apar de asemenea tulburări ale hemostazei cu tendință la hemoragii, febră, alterarea stării generale (stare septicemică); semnificative sînt leucopenia, în jur de 2 000/mm^3, iar hematiile $< 3\,000\,000$. Reticulocitele sînt absente.

Tratament. Se suprimă toxicul și se administrează corticoizi (50–60 mg de prednison). Transfuzii se fac la nevoie, iar dacă e posibil se amenajează camere aseptice (risc major de infecție) și se instituie un tratament cu antibiotice bactericide cu spectru larg și asociate preventiv cu stamicina.

Grefele de măduvă osoasă sînt indicate în stări grave și în contaminările radioactive.

12.1.7.3. CITOPENII VARIATE

Unele toxice pot determina scăderi importante fie ale leucocitelor, fie ale trombocitelor; aceste tulburări pot apare izolate sau simultan. *Clinic* nu se constată deosebiri față de pancitopenii, dar medulograma arată o măduvă indemnă.

Tratament. În funcție de intensitatea procesului, se recomandă transfuzia de sînge destinată doar să facă față reducerii de hematii. Dacă trombocitopenia este gravă și apar hemoragii, se recomandă transfuzii de sînge proaspăt recoltat pe material siliconat, pentru a se împiedica distrugerea trombocitelor.

Antibioticele vor combate infecțiile de altfel inevitabile.

Prednisonul, în cantitate de 1 mg/kg corp, se dă timp de 5–6 zile; dacă în această perioadă măduva nu dă semne de redresare, corticoterapia este inutilă.

12.1.7.4. ANEMII HEMOLITICE

Baze etiologice. Procesul de hemoliză este determinat cel mai frecvent de: acetanilidă, anilină, dinitrobenzen, fenacetină, fenilhidrazidă, hidrogen arseniat, lecitine, plumb, saponine, sulfamide, sulfone, trinitrotoleun, venin de viperă.

Baze clinice. Anemia uneori foarte gravă cu prezența derivaților de hemoglobină în sînge și urină este caracteristică hemolizelor acute. În aceste cazuri apare insuficiența renală acută și stările de șoc. Formele mai ușoare prezintă numai o creștere a bilirubinemiei și scăderea duratei de viață a hematiilor.

Tratament. În anemii moderate se recomandă transfuzia sanguină.

În anemiile grave ($< 1{,}5$ milioane globule roșii), cu bilirubinemie > 200 mg/l și stări de șoc, se recomandă exsanguinotransfuzia.

12.1.7.5. FIBRINOLIZA ȘI COAGULOPATIILE DE CONSUM TOXICE

Fibrinoliza. Toxinele hemolitice, infecțiile secundare, mușcăturile de șerpi pot genera procesul de fibrinoliză.

Clinic fibrinoliza se traduce prin sîngerarea difuză la locurile de înțepătură sau incizie. Timpul de sîngerare este alungit fără trombopenie. Fibrinemia, protrombina, plasminogenul sînt foarte scăzute. Cheagul martor este lizat rapid de sîngele bolnavului.

Tratamentul constă în corticoterapie, transfuzii de sînge, injecţii de calciu, fibrinogen şi acid epsilon aminocaproic.

Coagulopatia de consum. Această gravă tulburare hematologică asemănătoare în unele privinţe cu fibrinoliza apare în stările de şoc toxic, infecţios sau alergic, în hemolizele toxice, în înţepături de insecte etc.

Tabloul clinic oglindeşte tulburări hematologice complexe şi anume hemoragii, semne de hemoliză şi ceea ce reprezintă o notă caracteristică: coagulare vasculară diseminată. Dintre fenomenele clinice dominante sînt de menţionat anuria şi tulburările neurologice.

Diagnosticul de laborator este dificil, deoarece pe de o parte se găsesc unele semne ale fibrinolizei (hipofibrinemia, scăderea protrombinei şi plasminogenului), pe de alta apar trăsături ale coagulopatiei de consum: trombopenia şi absenţa lizei accelerate a cheagului. Deosebirea este importantă pentru instituirea tratamentului diferit de cel al fibrinolizei.

Tratamentul de elecţie este heparinizarea. Uneori deosebirea între acest sindrom şi fibrinoliză, practic, nu e posibilă. În asemenea cazuri se recurge la exsanguinotransfuzii.

12.1.8. TRATAMENTUL TULBURĂRILOR NERVOASE ŞI PSIHICE

12.1.8.1. DUREREA

Durerea poate să fie simptomul dominant al unei intoxicaţii. Cel mai adesea există o corelaţie între sediul durerii şi natura toxicului.

Dureri abdominale apar mai ales după corosive. Dureri toracice se constată după inhalarea de gaze, vapori, sau pulberi toxice. Dureri apar după intoxicaţii prin nevrite periferice toxice.

Persistenţa durerii poate antrena tulburări psihice grave, sau stări de şoc.

Tratament: în durerile produse de corosive se foloseşte Morfina, subcutanat sau intramuscular, în doză de 10—20 mg care se poate repeta încă de 2 ori în 24 ore sau Mialginul (meperidina) în doză de 50—100 mg intramuscular, care se poate repeta la intervale de 2—4 ore. Dacă morfina nu poate fi utilizată în tulburările respiratorii sau în stările de hipotensiune arterială, mialginul nu are aceste restricţii şi nu este urmat de unele fenomene secundare (greaţă, vărsături, deprimarea respiraţiei).

Durerile produse prin acţiunea spastică a toxicelor sînt sedate prin atropină (1—3 mg/24 ore), scobutil compus (1—2 fiole/24 ore) şi papaverină (0,12—0,16 g/24 ore). În spasmele biliare şi în durerile coronariene se poate încerca nitroglicerina (4—8 comprimate/24 ore).

În durerile nevritice periferice se poate administra local xilină sau procaină.

12.1.8.2. STĂRILE COMATOASE

Comele toxice fără convulsii se produc cel mai frecvent în următoarele intoxicaţii: barbiturice şi tranchilizante, alcool şi solvenţi, oxid de carbon şi mai rar antihistaminice, antiepileptice etc.

Odată starea de comă stabilită se fac examene toxicologice şi biologice, fie pentru a cunoaşte natura sau gravitatea intoxicaţiei, sau pentru a înlătura comele netoxice.

Electroencefalograma poate sugera un traumatism craniocerebral (posibil şi după intoxicaţie); ea permite a se supraveghea evoluţia comei sau de a aprecia situaţia de comă depăşită.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu comele neurologice, metabolice şi postepileptice.

O comă toxică evoluează de cele mai multe ori în cîteva zile fără sechele. Sînt şi cazuri cînd coma se instalează după un timp de latenţă, agravînd progresiv evoluţia unei intoxicaţii acute. Asemenea evoluţii se întîlnesc în intoxicaţiile cu solvenţi.

Tratamentul general. Se iau măsuri pentru prevenirea escarelor, se face reanimarea circulatorie şi respiratorie, se menţine echilibrul hidroelectrolitic şi caloric (vezi tratamentul comelor).

12.1.8.2.1. *Comele convulsivante*

În numeroase intoxicaţii apar stări convulsive. Peste o anumită durată se ajunge la o agravare a fenomenelor, convulsiile ducînd la stări comatoase.

Baze etiologice. Convulsiile pot fi produse de substanţele cu acţiune directă asupra sistemului nervos (stricnina, pentetrazolul, picrotoxina, amfetamina, camforul, DDT, parationul, cocaina, antihistaminicele, salicilaţii, fluoroacetaţii, hidrazida acidului izonicotinic ş.a.). De asemenea, pot fi induse de substanţe care acţionează asupra musculaturii (guanidina, sărurile de bariu), care produc asfixie (oxid de carbon, cianurile, oxidul de azot), sau care determină modificări metabolice chimice (hipocalcemia dată de oxalaţi). Tulburările respiratorii, circulatorii, sau hidroelectrolitice pot da şi ele convulsii. Nu trebuie uitate nici substanţele care indirect şi în doze mari dau convulsii şi come ca: hipoglicemiante, alcool, ciuperci (amanita), hipocalcemiante, EDTA sodic, anoxiante (organofosforice, eter, heroină, nitriţi, paration) sau izoniazida care produce o comă convulsivă cu acidoză.

Diagnosticul diferenţial. Este necesar să se elimine frisoanele, miocloniile, leziunile evolutive ale sistemului nervos (vasculare, traumatice, infecţioase, tumorale), epilepsia esenţială şi gravele tulburări metabolice endogene.

Tratament. În afară de măsurile de reanimare generale sînt de reţinut unele indicaţii terapeutice în funcţie de toxic. Astfel se aplică curarizarea în intoxicaţiile cu stricnină; bromurile, barbituricele şi diazepamul în intoxicaţii organoclorate; vitamin B_6 în intoxicaţia cu izoniazidă.

12.1.8.3. ALTE TULBURĂRI NEUROLOGICE ŞI PSIHICE

Insomnia poate fi produsă de benzedrină, cafeină, acid cianhidric, miofilină etc.

Nervozitatea şi iritabilitatea pot fi determinate de benzedrină, benzen, cortizon, digitală, difenilhidantoină sodică etc.

Anxietatea apare în intoxicaţiile cu apomorfină, aspirină, hidroxid arseniat, cafeină, camfor, clor, dinitrofenol, diuretice mercuriale, prostigmină ş.a.

Starea ebrioasă apare după atropină, benzen, tetraclorură de carbon, etanol, cloruri de etil, derivaţi de petrol, metanol, muscarină etc.

Accese de psihoză maniaco-depresivă se întîlnesc în intoxicaţii cu atropină, ciuperci, scopolamină, tetracetil de plumb, tricloretilenă, iodoform, fluorură şi formiat de etil.

Tratament. Bolnavul este pus într-o atmosferă calmă şi la nevoie imobilizat. Se dau băuturi zaharate, luptîndu-se contra deshidratării şi hipertermiei. Se administrează o medicaţie sedativă care să nu-i provoace tulburări respiratorii şi circulatorii. La bătrîni nu trebuie să se uite acţiunea halucinatorie a atropinei şi la alcoolici, privaţiunea de alcool care poate fi o cauză de agitaţie psihomotorie.

12.2. TERAPIA GENERALĂ ŞI INTENSIVĂ A INTOXICAŢIILOR ACUTE

12.2.1. PROBLEME DE DIAGNOSTIC

1. *Toxicul şi doza sînt cunoscute.* Diagnosticul este simplu dacă intoxicatul este adult şi a fost în prealabil sănătos. Lucrurile devin mai complicate la copii şi bătrîni, sau taraţi.

Copiii prezintă sensibilităţi deosebite la substanţe chimice în comparaţie cu adulţii, ceea ce modifică tabloul clinic şi evoluţia intoxicaţiilor.

Bătrînii au funcţii hepatice şi renale adesea alterate; ei elimină mai încet substanţele toxice; de asemenea, sistemul lor nervos are reacţii mult mai intense la substanţe neurotrope decît adultul; asemenea reacţii în care domină anoxia se întîlnesc cu deosebire la atropină, neuroleptice şi sedative.

La adult pot exista forme individuale de reacţie. Cele mai obişnuite sînt cele alergice. Uneori apar reacţii de intoleranţă la anumite substanţe, datorită unor deficite enzimatice; unele din aceste deficite enzimatice sînt moştenite, făcînd obiectul de preocupare a unei noi discipline — toxicogenetica. De pildă deficitul de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază a hematiei poate determina anemii hemolitice grave după consum de sulfamide sau antimalarice de sinteză.

Bolnavii taraţi au reacţii grave la toxice. Acest fapt trebuie luat în consideraţie la astmatici, diabetici, la bolnavii cu insuficienţe cardiace, insuficienţe hepatice, renale, ca şi la cei cu afecţiuni neurologice.

Interferenţele medicamentoase pot avea un rol important în evoluţia unei intoxicaţii; la intoxicaţii care în prealabil au făcut tratamente cu cortizonice, inhibitori ai monoaminooxidazelor, sau reserpinice se impun precauţii speciale.

2. *Doza toxicului nu este cunoscută.* Unele indicaţii pot fi obţinute din reziduurile de substanţă toxică din vărsături. Dacă asemenea aprecieri sînt relative, interesul problemei rămîne secundar în cazul substanţelor fără tropisme organice şi fără o acţiune distructivă hepato-renală sau hematologică.

Uneori este necesară însă analiza toxicologică sau descoperirea distrucţiilor parenchimatoase cu ajutorul determinărilor biologice (de ex. cercetarea transaminazelor pentru leziunile toxice hepatice ş.a.).

3. *Toxicul este necunoscut.* Anamneza şi ancheta toxicologică pot întîlni dificultăţi importante, unele legate de necunoaşterea compoziţiei toxicului, mascată de denumiri variate, altele ridicate de interpretarea unor tulburări heteroclite. De pildă, nu sînt uşor de interpretat tulburări ca cefaleea, iritabilitatea, jena respiratorie, astenia bruscă nervoasă, care pot fi datorite oxidului de carbon. Atitudinea terapeutică în lipsa unui buletin toxicologic se bazează pe prezumţii. Tulburările toxice sînt de cele mai multe ori nespecifice iar determinările toxicologice dificile sau tardiv obţinute.

4. *Metode de diagnostic.* Cele mai obişnuite metode sînt anamneza, prezumţiile topografice şi semiologia clinică a principalelor intoxicaţii.

Anamneza urmăreşte determinarea toxicului prin interogatoriul intoxicatului (dacă e conştient sau cooperant) şi al anturajului.

Prezumţiile topografice pot indica drogul posibil; astfel *la domiciliu* pot fi puse în discuţie intoxicaţii alimentare (conserve, ciuperci, carne alterată), medicamente, insecticide, raticide sau cosmetice.

În mediul rural se iau în consideraţie fungicidele, insecticidele, ierbicidele, raticidele. Intoxicaţiile cu plante, cu excepţia digitalei, sînt rareori periculoase.

În mediul industrial, de multe ori interpretarea unei intoxicaţii este dificilă. Este necesară o grijă deosebită, pe de o parte pentru a nu trece cu vederea peste o intoxicaţie şi peste sursa de intoxicaţie, pe de alta pentru a nu crea agitaţie şi revendicări nefundamentate. Ancheta şi determinările toxicologice se impun, ţinîndu-se seama de antecedentele toxice din ateliere, intoxicaţiile profesionale cronice, sau de starea instalaţiilor care ar putea genera factori de intoxicaţie.

12.2.1.1. MODIFICĂRI CLINICE CARACTERISTICE ALE INTOXICATULUI

Manifestări stomatologice. Uscăciunea gurii se întîlneşte în intoxicaţiile atropinice şi cu alte anticolinergice; *hipersalivaţia*, în bismut, mercur, plumb, insecticide organo-fosforice, ciuperci, metale grele; *leziuni gingivale*, în arsenic, bismut, mercur şi plumb; *arsuri de mucoasă*, în caustice.

Manifestări digestive şi hepatice. Arsuri, în corosive solvenţi, oxidanţi; *vărsături*, în digitalice, arsenicale, mercuriale; *diaree*, în toxiinfecţii alimentare, mercuriale, bromuri, colchicină; *hemoragii digestive*, în anticoagulante, salicilice, mercuriale; *distensia abdominală*, în corosive şi plumb; *sindroame icterice*, după tetraclorura de carbon, hidrocarburi, arsenic, metale grele, fosfor, ciuperci (amanita phalloides); *sindroame hemolitice*, în intoxicaţii cu anilină, antimalarice de sinteză, sulfamide, cupru, hidrogen arseniat etc.

Tulburări respiratorii. Hiperpneea, fără cianoză, în intoxicaţii cu cianuri, CO şi CO_2 şi cu cianoză în agenţi methemoglobinizanţi (amine aromatice şi nitriţi); *respiraţia Kussmaul*, în intoxicaţii salicilice şi come acidozice, în general; *hipoventilaţie* şi *apnee*, în CO, barbiturice, morfină, stupefiante, cianuri, botulism; *crize astmatice*, în organofosforice, amanita muscarinică şi alergii respiratorii; *edem pulmonar*, în hidrogen sulfurat, clor, brom, clorură de zinc, organofosforice, CO, salicilat, clorură şi bromură de metil; *halenă* *mirositoare alcoolică*, în alcool metilic şi etilic, cloralhidrat, fenoli; *halenă cetonică*, în acetonă, comă diabetică etc.; *miros de migdale amare*, în acid cianhidric.

Tulburări cardiovasculare. Bradicardii în digitalice, morfină; *aritmii*, în solvenţi organici şi insecticide organoclorate; *colaps*, în intoxicaţiile cu tulburări digestive şi neurologice grave ca şi în cele cu nitriţi, depresive, esenţe volatile; *stop cardiac*, în anoxie, colaps prelungit după digitalice, chinină şi chinidină, antimalarice de sinteză, antideprin; *hipertensiune arterială*, în adrenalină, noradrenalină, cortizonice, nicotină; *tahicardie*, în nitriţi, isopropil-noradrenalină.

Tulburări neuropsihice. Stări comatoase, în intoxicaţii alcoolice, barbiturice, tranchilizante, solvenţi organici, salicilaţi; în comele oxicarbonice sau prin cianuri, pielea este colorată roşiatic, iar în cele cu substanţe organofosforice, methemoglobinizante, tegumentele sînt cianotice. *Convulsii* şi *contracţii* în organoclorate, hipoglicemiante, izoniazidă, aminofilina; *paralizii* şi *polinevrite*, în arsenic, mercur, plumb, sulfură de carbon. *Tulburări psihice* (agitaţie pînă la halucinaţie), în alcool, atropinice, antihistaminice, digitalice, pirazolonice organoclorate, salicilaţi. *Cefalee*, după oxid de carbon, hidralazină, nitroglicerină. *Tulburări senzoriale*, *vertije* (streptomicină, salicilaţi, chinină), *surditate* (kanamicină, neomicină, streptomicină), *ambliopie* (chinină, alcool metilic, miozină, morfină, organofosforice), *midriază* (atropinice, nicotină, hipnotice).

Tulburări urinare. Anurie prin colaps sau deshidratare (mercur, bismut, sulfamide, tetraclorură de carbon, detergenţi, caustice, fosfor, formaldehidă, acid oxalic); *retenţie de urină* (atropinice) şi *hematurie* (anticoagulante, raticide).

12.2.2. TRATAMENTUL DE URGENŢĂ AL INTOXICAŢIILOR ACUTE

Tratamentul de urgenţă al intoxicaţiilor acute comportă cîteva etape. Vom încerca să prezentăm aceste etape.

Primul ajutor reprezentînd un minim de măsuri, poate şi trebuie să fie acordat de orice persoană, sau de către orice medic, indiferent de pregătirea şi mijloacele pe care le are la îndemînă. De cele mai multe ori aceste măsuri alcătuiesc ansamblul primului ajutor.

Tratamentul specific de urgenţă urmăreşte *eliminarea* cît mai rapidă a toxicului sau *neutralizarea* prin substanţe *antidot* (neutralizante ale toxicului) (tabel 12-I), *chelatoare* (fixatoare ale toxicului care-i neutralizează efectele toxice) (tabel 12-II) şi antagoniste care au efectele farmacologice inverse decît cele ale toxicului (tabel 12-III).

Tratamentul simptomatic de urgenţă este constituit din măsuri de *reanimare* care încearcă să restabilească marile tulburări funcţionale şi metabolice împiedicînd fenomenul morţii rapide.

12.2.2.1. MĂSURI DE PRIM AJUTOR

Prima grijă este de a scoate bolnavul din mediul toxic dacă e cazul, de *a-i elibera căile aeriene superioare*, prin împingerea înainte a mandibulei şi evacuarea secreţiilor care astupă faringele; dacă bolnavul este asfixic sau în stop respirator se insuflă aer în căile aeriene, cel puțin prin respirația „gură la gură"; dacă inima este oprită (absența pulsațiilor la femurală), se face *masajul cardiac* prin compresiunea treimii inferioare a sternului.

Aceste măsuri privesc primul ajutor la toate intoxicațiile.

Stări asfixice sau tulburări respiratorii prin vapori iritanți. 1. *Primul ajutor:* bolnavul este scos la aer;

— dacă nu respiră, se face respirație artificială, cel mai simplu după metoda „*gură la gură*", bolnavul este așezat pe un plan dur, la nevoie pe sol cu un suport sub ceafă, care trebuie să se afle în extensie deplină;

— dacă inima este oprită, se face masaj cardiac (cam o presiune sternală inferioară pe secundă).

2. La spital, dacă există posibilitatea, va trebui să se asigure respirația asistată cu oxigen pur, continuîndu-se dacă este necesar masajul cardiac extern.

Intoxicații prin ingestie. 1. Primul ajutor cînd toxicul este corosiv, va consta în ingestie de apă de băut, dacă bolnavul poate să înghită; dacă a ingerat benzină sau petrol, sau dacă nu este conștient nu se întreprinde nimic. Dacă nu există nici una din restricțiile menționate se vor provoca vărsături cu apă caldă sărată (1 lingură sare la 1/2 litru), sau în lipsa acesteia prin atingerea luetei.

În unitatea sanitară se face o spălătură gastrică, dacă n-au trecut mai mult de 4 ore de la ingestie și dacă bolnavul este conștient. În intoxicațiile cu efecte atropinice, toxicul rămîne mai mult timp în stomac. Dacă nu există alte contraindicații, spălătura gastrică poate fi utilă și după 4 ore de la ingestie. Natura toxicului, reactivitatea bolnavului sînt diferite, așa că acolo unde nu sînt riscuri poate fi încercată spălătura gastrică.

12.2.2.2. TRATAMENTUL SPECIFIC AL INTOXICAȚIILOR

Eliminarea rapidă a toxicului ingerat. Spălătura stomacală. Se face cu un tub Faucher care se umectează cu apă, nu cu ulei și se introduce în gură. Bolnavul este așezat pe un scaun cu capul plecat înainte sau pe partea stîngă cu capul mai decliv. Se controlează dacă tubul a luat calea esofago-gastrică. Lichidul de spălătură este apa simplă sau sărată (4 g‰). Spălătura gastrică la copii se face cu o sondă mai subțire, iar lichidul este introdus cu o seringă și absorbit pe aceeași cale.

Umplerea stomacului și evacuarea lui se face de 10—20 de ori. Cantitatea de lichid de lavaj este de 20—30 de litri.

Contraindicațiile spălăturii gastrice. Nu se vor face spălături gastrice în stările de comă, decît după intubația traheală; de asemenea, sînt prohibite în *intoxicațiile cu caustice* și după *ingestia de detergenți lichizi*.

Neutralizarea sau inactivarea toxicelor. Inactivarea prin adsorbție. Cel mai des folosit este cărbunele activ vegetal sau animal. Este folosit în suspensia apoasă, în cantitate de 4—6 linguri la 1 000 ml apă, pentru adsorbția toxicelor organice și anorganice.

Amidonul și făina de grîu în suspensie apoasă are o actiune similară cărbunelui. După adsorbant se dă un purgativ (sulfat de sodiu 20—30 g) pentru evacuarea toxicului adsorbit.

Inactivarea prin formarea de compuși insolubili neabsorbabili. În această categorie intră așa-numitele *antidoturi generale* (albușul de ou, laptele, taninul, soluția Lugol) folosite în intoxicațiile cu metale grele, acizi, alcaloizi, glicozizi care se găsesc în tubul digestiv.

Albușul de ou este eficace în intoxicația cu metale grele și alcaloizi și ca emolient în intoxicatiile cu corosivi. Se folosesc cel puțin 10 ouă și se recomandă eliminarea prin vărsătură pentru a nu fi resorbite.

Laptele are acțiune asemănătoare cu albușul de ou, dar prin grăsimile pe care le conține nu se dă cînd este vorba de toxice liposolubile: fosfor, paration, DDT etc.

Soluția Lugol (100 g‰) și iodura de potasiu 20‰ diluată (o lingură la un pahar cu apă), precipită alcaloizii. De asemenea, tinctura de iod (XV picături în 1/2 pahar apă) precipită sărurile de plumb, mercur și argint.

„Antidoturi speciale“. În această grupă sînt cuprinse:

— Zaharatul de calciu (zaharoză 15 g, hidroxid de calciu 5 g, apă distilată 40 g), precipită acidul oxalic și fenolul;

— Oxidul de magneziu (40 g magnesie calcinată în 100 ml apă) precipită compușii arsenicali.

— Sulfații de sodiu și de magneziu precipită sărurile de plumb și de bariu.

„Antidotul universal“ (2 părți cărbune activat, o parte acid tanic și o parte oxid de magneziu) precipită metalele grele și alcaloizii, alcalii, acizii și compușii de arsenic. În general este puțin folosit.

Permanganatul de potasiu (soluție 1 g : 5 000 sau 1 g : 1 000) acționează prin oxidare asupra morfinei, fosforului, fenolului, cianurilor, de asemenea precipită alcaloizii și bazele azotate. Este de obicei folosit în spălătura gastrică, după cărbunele activat.

În general, substanțele antidot introduse pe cale gastrică trebuie retrase după 5—20 minute.

Evacuarea intestinală. Se dă *sulfat de sodiu* 30 g și apă 250 ml, sau *manitol* per os (100 ml din soluția de 25%). Nu se dau în intoxicațiile cu caustice. Purgativele uleioase sînt interzise.

Eliminarea pulmonară a toxicului. Acest proces este cu deosebire necesar în intoxicațiile cu cloroform și alcool metilic.

Carbogenul poate provoca o hiperventilație fără alcaloză.

Ventilația asistată (oxigen și aer în părți egale) dublează ventilația normală și este folosită în intoxicațiile cu cloroform, triclor etilen, tetraclorură de calciu, alcool metilic și etilic, benzen, tiner etc.

Eliminarea renală a toxicelor. Diureza. Un aport lichidian suficient permite o diureză de circa 3 000 ml. Diureza poate fi forțată prin *manitol* (500 ml sol. 10%), sau glucoză (1 000 ml sol. 20—30%). Diureza obținută poate atinge 6—8 litri.

În intoxicații saline, Furosemidul contribuie la eliminarea renală mai rapidă a toxicului.

Alcalinizarea. Corectarea tulburărilor echilibrului acidobazic este importantă și pentru eliminarea toxicelor. Soluțiile bicarbonatate grăbesc eliminarea salicilaților. În afară de salicilați alcalinizarea mărește eliminarea barbituricelor și a pirazolonicelor. Se administrează de obicei soluții bicarbonatate izotonice sau THAM. Acest din urmă preparat acționează eficace și în intoxicațiile cu acizi organici slabi. Există primejdia de a se produce o depresiune respiratorie, de aceea bolnavii tratați cu THAM trebuie urmăriți cu atenție.

Acidifierea. Această măsură este în prezent destul de puțin folosită. Acidifierea cu arginină clorhidrică sau cu clorură de amoniu (Diurocard) accelerează eliminarea aminelor. Ea poate fi folosită și în cursul intoxicațiilor cu amine cardiotrope (chinidină, antideprin). Riscul tulburărilor cardiovasculare este important, ceea ce impune supravegherea atentă sau abținerea de la folosirea medicației acidifiante.

Exsanguinotransfuzia. Indicația absolută a acestei metode o constituie intoxicațiile care produc o hemoliză considerabilă (sub 2 milioane/ml globule roșii). Aplicată în timp util poate evita anuria. Ea însă nu poate elimina decît parțial toxicul și de multe ori trebuie repetată. Față de celelalte metode de epurare, ea permite să se elimine substanțele toxice care nu trec prin membrana de dializă. La copil a cărui masă sanguină este mai mică este mai ușor de aplicat și mai eficace. În principal este recomandată în intoxicațiile cu toxice hepatice (fosfor), antialgice, sulfamide, antimalarice.

Hemodializa. Această metodă este indicată în toxicele dializabile care sînt capabile să determine leziuni parenchimatoase definitive sau un stop cardiac. Indicația este obligatorie cînd există leziuni prealabile, insuficiența cardiacă sau tulburări hidro-electrolitice.

Eliminarea toxicelor de pe piele și mucoasa oculară. Tegumentele se spală cu apă, în timp ce se schimbă hainele contaminate; aceste măsuri diluează de pe tegumente agentul toxic. Personalul medical care atinge bolnavii contaminați sau îmbrăcămintea acestora, poate să prezinte leziuni de contact, sau de inhalație.

În intoxicațiile cu fluoruri, tegumentele se spală cu o soluție de apă de var.

Contaminarea radioactivă necesită un duș prelungit și apă săpunită. Dintre chelatorii locali mai utilizați, este DTPA (acid-dietilen-triamino-penta-acetic).

Contaminarea oculară obligă la spălarea cu apă 5 minute în leziunile cu acizi și 20 minute în cele cu alcali ținîndu-se pleoapele îndepărtate.

Tabelul 12.1

Substanțe antidot (în ordine alfabetică)

Acid folic. Sinonime: folvite, leucovirina, citrovorum factor.

Indicații: intoxicațiile cu antifolice (aminopterina, amethopterina, metotrexat, pteroperidină). Forme de prezentare: fiole de 1 ml 0,25% (intramuscular); drajeuri a 0,005 g, 3—6 mg/zi.

Albastru de metilen. Acțiune: reduce methemoglobina în hemoglobină.

Efecte secundare: în doze mari este hemolizant.
Indicații: intoxicații cu substanțe methemoglobinizante, cianuri.
Posologie: 5—25 ml. intravenos lent, sol. 1%.

Alcool etilic. Sinonime etanol.

Efect: blochează alcoolodehidrogenazele hepatice.
Efecte secundare: depresiunea sistemului nervos, acidoză, hipoglicemie.
Indicații: intoxicații cu alcool metilic și etilenglicol (antigel).
Posologie: 1—4 l sol. 5%/zi, intravenos.

Difenilthiocarbazona. Sinonima: dithizon.

Acțiune: fixează unele metale.
Efecte secundare: tulburări digestive, hipotensiune, iritații locale, diabet.

Indicaţii: intoxicaţie cu Talium (pesticide).
Posologie: 0,10 g/kilocorp în 100 ml glucoză 10%, de 2 ori pe zi, timp de 5 zile.

Fosfat de aluminiu. Sinonim: Phosphalugel.

Acţiune: neutralizant al acizilor.
Indicaţii: *ingestie de caustice.*
Posologie: 12 g substanţe sub formă de gel (100 g).

Glucagon

Acţiune: hiperglicemiantă.
Efecte secundare: reacţii alergice
Indicaţii: coma hipoglicemică.
Posologie: 1 flacon de 1 mg în 3 ml apă distilată (i.m., s.c., sau i.v.). La nevoie se repetă după 20 minute.

Gluconat de calciu

Indicaţii: *intoxicaţii cu fluoruri şi oxalaţi.*
Contraindicaţii: intoxicaţie digitalică.
Posologie: fiole 10 ml sol. 10%, 1—5 fiole pe zi i.v.

Hiposulfit de sodiu

Acţiune. reductor, transformă cianurile în sulfocianuri.
Indicaţii: intoxicaţii cu cianuri şi oxidanţi (hipoclorit, iod, permanganat de K, perborat).
Posologie: cianuri: sol. 25%, 50 ml i.v. cîte 2—5 ml/minut. Se repetă după 30 minute; în intoxicaţiile cu oxidanţi se administrează soluţia 2%, 10 ml i.v. de 2—3 ori pe zi.

Levallorfan. Sinonim: Lorfan

Acţiune: antidepresiv respirator
Indicaţii: intoxicaţii cu morfină — acţiune rapidă, după 1 minut, cu durată 5 ore.
Efecte secundare: agravează comele barbiturice, creşte cererea de drog la morfinomani.
Posologie: 1 mg i.v.

Magnezia usta sau calcinata

Acţiune: neutralizează acizii.
Indicaţii: intoxicaţii cu acizi.
Posologie: se foloseşte o suspensie apoasă (40 g magnezie calcinată la 1 000 ml apă)

Nalorfina

Acţiune: diminuă toxicitatea morfinei şi este antidepresiv respirator bulbar.
Indicaţii: *intoxicaţii cu opiacee.*
Contraindicaţii: intoxicaţii cronice cu opiacee.
Posologie: 10 mg i.v., se repetă după 15—30 minute.

Nitrit de sodiu

Acţiune methemoglobinizantă.
Indicaţii: intoxicaţii cu cianuri.
Posologie: 10 ml sol. 3% i.v. (2 ml/minut).

Oxigen

Acţiune: regenerează hemoglobina.
Indicaţii: intoxicaţii cu oxid de carbon.
Posologie: oxigen 100%; oxigenoterapie hiperbară.

Pralidoxima. Sinonime: PAM, Contrathion

Acţiune: regenerează colinesterazele.
Indicaţii: intoxicaţii cu insecticide organofosforice.
Posologie: 1 fl. de 50 mg şi 10 ml NaCl sol. izotonică. În urgenţe 400 mg i.v. (1 ml/minut). Se repetă jumătate de doză la 6 şi 12 ore, dacă simptomele persistă.

Tabelul 12.I (continuare)

Tolonium. Sinonim: albastru de toluidină

Acțiune: reduce methemoglobina.
Indicații: intoxicații cu methemoglobinizante.
Posologie: 1—8 mg/kg/zi, în perfuzii i.v., în 500 ml soluție fiziologică.

Toxogonina

Acțiune: regenerator al colinesterazei.
Efecte secundare: greață, vărsături, ce se previn prin atropină.
Indicații: intoxicații cu organofosforice.
Posologie: 25—50 mg i.v.; se repetă la nevoie.

Vitamina B_6 (Piridoxina)

Indicații: intoxicații cu izoniazidă.
Posologie: 50—500 mg/zi i.m. sau i.v.

Vitamina B_{12}. Sinonim: Hidroxocobalamina

Acțiune: chelator al cianurilor prin cobalt.
Indicații: intoxicații cu cianuri.
Posologie: fiole speciale de 0,10 g; cîteva grame pe cale i.v. (tratament foarte costisitor fără să fie superior celorlalte substanțe antidot).

Vitamina C (acid l-ascorbic)

Acțiune: reduce methemoglobina.
Indicații: intoxicații cu methemoglobinizante.
Posologie: 2 fiole de 5 ml (500 mg), 2—3 ori pe zi, i.v.

Vitamina K_1. Sinonim: Phytomenadion.

Acțiune: antagonist al cumarinicelor și al indandionului.
Indicații: intoxicații prin dicumarinice.
Posologie: fiole 1 ml (10 mg) 4—5/zi i.v.

Tabelul 12.II

Substanțe chelatoare

Desferioxamina. Sinonim: Desferal.

Acțiune: produsul are afinitate pentru fierul trivalent formînd un compus stabil, netoxic, solubil și eliminabil prin rinichi. În teorie 10 mg din chelator captează 9,3 mg fier trivalent.
Indicații: intoxicații cu fier și cupru.
Posologie: 2 fiole a 500 mg/zi, i.m.

Dimercaprol. Sinonime: BAL, DMP dimercapto-2,3—propanol.

Acțiune: formează cu metalele grele compuși netoxici, în doze mici accelerează eliminarea renală a toxicelor, iar valoarea de chelator o au numai dozele mari.

Efecte secundare: Acest medicament poate genera fenomene toxice. În doze mari (20 mg/kg) poate provoca hipertensiune, comă și convulsii. Ulterior poate apare o capilarită difuză cu stare de șoc, acidoză și hiperglicemie, apoi hipoglicemie.

În anuriile instalate eficacitatea este îndoielnică, deoarece nu poate fi activată eliminarea renală.

În doze de 5 mg/kg dă tulburări la 50% din cei tratați: hipertensiune, tahicardie, cefalee, grețuri și vărsături, conjunctivită, rinoree, hipersalivație. La copii poate apare o hipertensiune pe toată durata tratamentului.

Fenomene alergice se întîlnesc cam la 1/5 din bolnavi. Unele din accidentele menționate pot fi combătute sau reduse: convulsiile pot fi tratate cu barbiturice, sau Diazepam, efedrina mărește toleranța organismului, iar administrarea medicamentului la 4 ore interval contribuie la reducerea fenomenelor toxice.

Indicații: intoxicații cu arsenic și mercur; se poate de asemenea folosi în cele cu săruri de aur și antimoniu.
Posologie: se administrează 2—3 mg/kilocorp în injecții intramusculare repetîndu-se pînă la de 6 ori pe zi.

DTPA. Sinonim: calciu trisodium pentetat.

Acțiune: formează complexe stabile cu magneziul, cobaltul și plumbul. Este cel mai recomandabil dintre chelatori în contaminările radioactive, grăbind eliminarea plutoniului și menajînd oasele; de asemenea în contaminările cu nitriu, lantan și stronțiu. Este bine tolerat.
Indicații: intoxicații cu plutoniu, cu alte elemente radioactive și cu metale, ca nichel, cobalt, crom.
Posologie: Perfuzii lente de 1 fiolă de 1 mg în soluție de glucoză 5%, 100 ml, de 2 ori pe zi.

EDTA calcic. Sinonime: Calciteracemat disodic, acid etilen-diamino-tetra-acetic calcic și disodic.

Acțiune: se combină cu metale grele (plumb), crom și cu elementele radioactive.
Efecte secundare: tulburări tubulare renale și agravarea nefropatiilor preexistente. O administrare prelungită poate spolia organismul de metale fiziologic necesare: magneziu, zinc. Administrarea pe cale bucală, fără absorbție gastrică, face ca metalele temporar chelate să fie reabsorbite pe cale digestivă.
Posologie: 1 fiolă cu 0,5 g diluată în 250 ml soluție izotonică cloruro-sodică, sau glucozată se perfuzează lent i.v. Se fac 2 perfuzii pe zi, timp de 5 zile. Curele se repetă cu o pauză de 7 zile.

EDTA dicobaltic. Sinonim: Kelacianor

Acțiune: chelator al cianurilor.
Indicații: intoxicații cu cianuri.
Posologie: se administrează i.v. o fiolă (10 ml sol. 3%) și imediat pe același ac, o soluție hipertonică (30%) de glucoză — 50 ml. Se repetă o dată sau de 2 ori, după nevoie.

EDTA disodic. Sinonim: tetraclorat disodic.

Acțiune: chelator al calciului.
Indicații: intoxicații cu digitală.
Contraindicații: insuficiență renală.
Posologie: se administrează i.v. 1 fiolă (10 ml sol. 5%) diluată în 200 ml ser glucozat, foarte lent; se fac 2 perfuzii pe zi, timp de 5 zile cu intervale de 5 zile între cure.

Penicilamina. Sinonime: D-penicilamină, cuprimine.

Acțiune: facilitează eliminarea cuprului prin rinichi.
Fenomene secundare: grețuri, prurit, rașuri, sindrom nefrotic.
Indicații: intoxicații cu cupru și mercur organic.
Prezentare: 250 mg de 4 ori pe zi pe cale bucală în funcție de eliminarea renală. Se poate administra pînă la 4 g/zi.

Tabelul 12.III

Substanțe antagoniste ale toxicelor

Edrophonium. Sinonim: Tepsilon

Acțiune: colinergică antagonistă curarizantelor.
Efecte secundare: bradicardie, spasme bronșice, hiperperistaltism hipersalivație. Aceste incidente pot fi combătute cu atropină.

Tabelul 12.III (continuare)

Indicaţii: intoxicaţii cu substanţe curarizante.
Posologie: 1 fiolă de 10 mg i.v., pînă la 3 fiole.

Lactat de sodiu

Acţiune: stimulant al conducerii miocardice.
Efecte secundare: alcaloză, hipokaliemie.
Indicaţii: intoxicaţii cu antimalarice, chinidină, antideprin, ajmalină, salicilaţi.
Posologie: perfuzie i.v. de 250—300 ml timp de 1 oră; se poate repeta la nevoie.

Tabelul 12.IV

Substanţe toxice care pot fi neutralizate prin antidoturi, chelatoare sau antagoniste

Acizi tari (ingestie)	Magnezie usta, Fosfat de aluminiu
Ajmalină	Lactat de sodiu
Alcool metilic	Alcool etilic
Amine cardiotrope	Lactat de sodiu
Antideprin	Lactat de sodiu
Antimalarice de sinteză	Lactat de sodiu
Antifolice	Acid folic
Antitrombinice (cumarinice)	Vitamina K_1
Caustice (digestive)	Fosfat de aluminiu
Curarizante	Edrophonium
Cianuri (acid cianhidric)	EDTA dicobaltic, Hiposulfit de Na, Nitrat de Sodiu, Albastru de metilen.
Coma hipoglicemică	Glucagon
Etilen-glicol	Alcool etilic
Fluoruri	Gluconat de calciu
Izoniazidă	Vitamina B_6
Metale: Antimoniu	BAL
Arsenic	BAL
Crom	EDTA calcic şi DTPA
Cobalt	EDTA calcic şi DTPA
Cupru	Penicilamină
Fier	Desferal
Mercur mineral	BAL
Nichel	EDTA calcic şi DTPA
Aur	BAL
Plumb	EDTA calcic
Plutonium	DTPA
Thallium	Difeniltiocarbazona
Methemoglobinizante	Tolonium, Albastru de metilen, Vitamina C.
Opiacee (caderma, morfină)	Nalorfină
Organofosforice	Toxogonină
Oxalaţi	Gluconat de calciu
Oxidanţi (hipoclorit, iod, permanganat)	Hiposulfit de sodiu
Oxid de carbon	Oxigen
Radioactivi (compuşi)	EDTA calcic, DTPA

12.3. PRINCIPALELE INTOXICAŢII ACUTE

12.3.1. INTOXICAŢIILE ACUTE CU SUBSTANŢE DEPRIMANTE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Această grupă cuprinde hipnotice barbiturice, hipnotice nebarbiturice, tranchilizante, neuroleptice, deprimante motorii cerebrale şi analgetice.

12.3.1.1. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU BARBITURICE

Această intoxicaţie este una din cele mai frecvente. În raport cu durata lor de acţiune, barbituricele se împart în barbiturice cu acţiune lentă (8—12 ore), de pildă *fenobarbitalul*, cu acţiune medie (6—8 ore), de pildă *amitalul*, cu efect scurt, — *ciclobarbitalul*, şi cu efect foarte scurt, anestezic — *pentotalul*.

Această împărţire este importantă deoarece fenobarbitalul, care are o acţiune lentă în doze de 10—20 g, poate provoca mai greu moartea, dacă este descoperit la timp şi tratat, în timp ce ciclobarbitalul, cu acţiune rapidă şi scurtă, în cantitate de 1 g poate fi letal prin depresiunea rapidă a centrului respirator; sau alt exemplu: fenobarbitalul la o barbitemie de 50 mg/l dă o comă medie, ciclobarbitalul la una de 10—50 mg/l dă o comă gravă. Ingestia de alcool poate schimba într-o anumită măsură situaţia, accelerînd resorbţia toxicului.

Baze clinice. Simptomatologia depinde de doză şi de drog. În raport cu doza poate apare somnolenţă, stare ebrioasă, confuzie mintală şi comă. În ingerarea de doze mari, coma se instalează fără alte simptome.

Stadialitatea comei barbiturice cuprinde patru secvenţe:

— stadiul I: comă superficială, cu răspunsuri la incitaţii verbale mai puternice; reflexe oculare şi osteo-tendinoase, prezente;

— stadiul II: răspunsuri la excitaţii nociceptive (bolnavul schiţează o mimică dureroasă şi-şi retrage membrul dacă este ciupit sau înţepat); reflexele osteo-tendinoase dispar;

— stadiul III: lipsă de răspuns la excitaţii dureroase, însă persistă secreţia salivară;

— stadiul IV: comă profundă, *coma carus*, cu midriază, oprirea secreţiei salivare, piele umedă şi rece, depresiune respiratorie şi tendinţă la colaps.

Tulburările respiratorii au o importanţă decisivă în evoluţie; este vorba de pauze respiratorii, amplitudine scăzută, bradipnee, uneori respiraţie Cheyne-Stokes, sau Kussmaul. Alteori, hipersecreţia bronşică sau obstrucţia bronşică se exprimă prin dispnee, cianoză, raluri.

Tulburări circulatorii apar mai ales în ingestia de barbiturice cu acţiune rapidă, sau în comele descoperite tardiv; principalul simptom este *colapsul circulator*, frecvent apare însă numai tahicardia şi hipotensiunea moderată.

Afectarea renală, tradusă prin insuficienţa renală, apare în nefropatiile preexistente, sau în stări de insuficienţă circulatorie.

Leziunile cutaneo-musculare au uneori importanţă diagnostică. La 24 ore de la intoxicaţie pot apare bule cutanate la palme şi genunchi; de asemenea, există o tendinţă la escare şi necroze musculare.

Hipotermia este de origine centrală şi apare mai ales după barbituricele „rapide".

Hipertermia poate exista ca urmare a unor tulburări grave hidroelecrolitice şi mai ales a unei infecţii.

Examenele paraclinice nu dau date caracteristice intoxicaţiei barbiturice, ci doar complicaţiilor.

Examenul toxicologic se face în urină, suc gastric şi în sînge (recoltat pe anticoagulant).

Diagnosticul diferenţial se face cu intoxicaţia cu morfină, cu cea cu oxid de carbon, etanol, coma diabetică şi cea prin accident vascular cerebral.

Tratament. Nu există un antidot specific. Substanţele excitante ale sistemului nervos central (cofeina, amfetaminele) nu sînt folositoare.

Măsuri terapeutice imediate. a) *Bolnav conştient sau în somnolenţă superficială:* spălătură gastrică cu soluţie de permanganat de potasiu, 1 : 5 000, suspensia de cărbune activat sau numai apă de robinet.

— administrare de purgativ salin (sulfat de sodiu 30 g în 200 ml apă), per os, sau pe sondă gastrică.

— *supravegherea bolnavului timp de 15—45 minute,* urmărindu-se pulsul, respiratia şi evoluţia stării de conştienţă.

b) *Bolnav în comă superficială:* — urmărirea la 15—30 de minute a pulsului, respiraţiei, tensiunii arteriale, temperaturii, culorii pielii, pupilelor, reacţiei la stimuli nervoşi şi reflexelor tendinoase;

— diureză osmotică (vezi pag. 582 şi vol. I şi II)

— reechilibrare respiratorie şi cardiacă dacă evoluţia se face către agravarea comei, şi spălătură gastrică după intubaţie traheală.

c) *Bolnav în comă profundă:* — intubaţie traheală, spălătură gastrică cu seringa şi concomitent un purgativ salin;

— traheotomie şi respiraţie artificială, dacă s-a instalat un edem laringian şi insuficienţă respiratorie acută;

— oxigenoterapie (6—8 l/minut);

— diureză osmotică alcalină (bicarbonat de sodiu 14‰, manitol 10% şi soluţie glucozată 10% în părţi egale); se administrează 6 litri la femei şi 8 litri la bărbaţi; în flacoanele de perfuzie de 500 ml se adaugă cîte 1,5 g clorură de potasiu. Cantitatea de perfuzie diuretică depinde de diureză; perfuzia este suprimată la trezirea bolnavului, cînd este înlocuită cu lichide abundente;

— THAM, în soluţie 0,3 M, administrat în cantitate de 5 ml/kg, este folosit la hipertensivi, cardiaci şi în insuficienţele renale. El provoacă o diureză osmotică, fără alcalinizarea urinei;

— hemodializa sau dializa peritoneală sînt indicate în cazurile foarte grave (doză ingerată foarte mare, funcţie renală deficitară), în care eliminarea renală a toxicului nu se poate face în timp util;

— în cazuri cu hipotensiune arterială (mai puţin de 80 mm Hg) neinfluenţată de măsurile de hidratare, se utilizează Noratrinalul 4 mg sau Levarterenol bitartrat 4 mg — Metaraminol într-un litru de soluţie glucozată, perfuzîndu-se într-un ritm care ridică tensiunea arterială la 90—100 mmHg; de asemenea se poate da hemisuccinat de hidrocortizon i.v. (200—500 mg). *În caz de şoc:* hemisuccinat de hidrocortizon i.v. (500—1 000 mg);

— ventilaţia asistată este aplicată în comele profunde ori de cîte ori se poate şi se aplică pe o durată de cîteva zile;

— alimentaţia parenterală se face cu soluţii glucozate şi în limita posibilităţilor cu aminoacizi şi emulsii lipidice.

— bolnavul este urmărit clinic şi hematologic (trombocite, fibrinogen, timp de protrombină) pentru a preveni sau depista constituirea unei coagulopatii de consum (eventual tratament cu heparină);

— alte măsuri terapeutice privesc: aspiraţia bronşică, schimbarea poziţiei în pat la fiecare 2 ore (pentru evitarea escarelor), combaterea hipotermiei prin acoperirea bolnavului, a hipertermiei prin împachetări umede, tratamentul edemului pulmonar (cu O_2 trecut prin alcool etilic 1/3 şi 2/3 apă şi furosemid) precum şi a pneumoniei (antibiotice).

Incidente terapeutice. Tratamentul prezentat are un caracter schematic, avînd ca obiectiv reducerea duratei comei la 2—3 zile şi vindecarea fără complicaţii. Totuşi pot surveni anumite incidente:

— edemul pulmonar acut; în aceste cazuri se reduce perfuzia şi se administrează manitol concentrat;

— pierderea de potasiu, în care caz se adaugă clorură de potasiu în perfuzie;

— incidente mai pot apare la detubaţie, care trebuie făcută treptat, cu precauţie şi mai ales cu persistenţa unei aspiraţii prin sonda endotraheală;

— suprainfectări pulmonare, cutanate, venoase, care vor fi tratate în mod corespunzător.

Vor fi evitate: medicamente excitante ale sistemului nervos central, care cresc nevoile de oxigen şi pot agrava fenomenele, scopolamina, antihistaminicele, sulfatul de magneziu, emeticele, spălătura gastrică, supraîncărcarea lichidiană, aplicarea de sticle calde (favorizează arsurile cutanate).

12.3.1.2. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU TRANCHILIZANTE

Aceste substanţe cu structuri chimice diferite, exercită asupra sistemului nervos central, îndeosebi asupra substanţei reticulate, o acţiune depresoare.

Din cele mai răspîndite cităm: Meprobamatul (Carbaxin), Hidroxizina (Atarax), Clordiazepoxidul (Napoton, Librium), Diazepamul (Valium), Nitrazepamul (Mogadon), Oxazepamul (Seresta), Benactizin (Nervatil) ş.a. Acţiunea acestor substanţe este sporită, dacă sînt asociate cu barbituricele, sau cu alcoolul. *Toxicitate.* Dozele toxice variază de la cîteva centigrame la cîteva grame. Cel mai periculos în sensul că poate da stări comatoase este Meprobamatul, a cărui doză toxică minimă este de 4—6 g.

Baze clinice. Intoxicaţia se manifestă cu somnolenţă, stare ebrioasă, hipotonie musculară şi diminuarea sau abolirea reflexelor tendinoase. Aspectul general al intoxicaţiei este destul de benign. Dozele foarte mari pot produce stări comatoase, mai ales în asociere cu barbituricele. Aceste stări sînt de regulă superficiale. Come profunde apar doar la doze de 20—40 g de Diazepam. Hipotensiunea arterială şi posibilitatea de colaps sînt determinate de asocierea cu alcoolul etilic.

Tratament. Nu există antidot specific.

Măsurile terapeutice imediate constau în: — spălătură gastrică sau administrare pe cale orală de apă simplă, sau suspensie de cărbune activat, după care se provoacă vărsături.

— Purgativ salin pe cale orală sau administrat prin sonda gastrică.

— Îndepărtarea secreţiilor din faringe, laringe şi pe cît posibil din trahee.

— Intubaţie orofaringiană în caz de comă.

— Oxigenoterapia şi în caz de deprimare a respiraţiei — asistarea acesteia.

— Aminopresoare în hipotensiune sau colaps.

Măsuri terapeutice generale. În cazurile uşoare sînt indicate soluţii glucozate izotonice 2000—3000 ml în 24 ore, iar în intoxicaţiile profunde, diureza osmotică cu manitol 10% şi sol. glucozată 10% cu 1 g NaCl şi 1,5 g KCl/l; se administrează 4—6 l pe 24 ore.

— Tratamentul insuficienţei respiratorii, al edemului pulmonar şi al insuficienţei circulatorii.

— Reechilibrarea electrolitică şi acidobazică, după datele clinice şi ionogramă.

— Antibioterapie în come prelungite.

Se evită: supraîncărcarea lichidiană, substanţele deprimante ale sistemului nervos central, spălătura gastrică şi vărsăturile provocate la bolnavi în comă, intubaţi.

12.3.1.3. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU NEUROLEPTICE

Acest grup de medicamente cuprinde, printre cele mai folosite: fenotiazinele, derivaţii de Rauwolfia, derivatii de butirfenonă ş.a.

Efecte toxice. În general, toxicitatea lor acută este slabă, nu au un efect narcotic, dar pot produce sindrome piramidale (uneori cu durată de ore-luni), fenomene alergice şi fotosensibilitate.

A. *Fenotiazine.* 1. *Clorpromazina* (clordelazin, Largactil, Plegomazin). Doza toxică — 1,5 g; doza letală = 3 g.

Baze clinice. Forme uşoare: somnolenţă, obnubilare, rar agitaţie, tremurături.

Forme medii: somnolenţă profundă, hipotensiune arterială şi uneori hipotermie.

Forme grave: sindrom parkinsonian, comă superficială sau profundă; deseori comă hipotonă, cu crize de contracturi.

Forme foarte grave: la comă se adaugă insuficienţa respiratorie acută şi colaps cardio-vascular.

2. *Levomepromazina* (Nozinan). Doza letală — 2 g. Coma se instalează rapid, cu tulburări respiratorii şi hipotermie.

3. *Romergan* (Phenergan). După doze masive apar 3 stadii:

— sindrom de excitaţie în prima oră, cu convulsii, midriază, respiraţie stertoroasă şi cianoza buzelor;

— comă, cu reflexe osteo-tendinoase păstrate, sau vii; uneori hipotermie şi tahicardii; durează aproximativ 24 ore, atenuîndu-se fără sechele;

— tulburări psihice cu agitaţie, delir, halucinaţii, midriază (tablou asemănător cu intoxicaţia atropinică).

B. *Butirofen* (compus principal Haloperidol). Aceste neuroleptice sînt foarte active în stări de agitaţie şi halucinaţii; în doze mici, se folosesc în sindroame obsesive.

Baze clinice: comă şi akinezie în intoxicaţii grave; mişcări anarhice (gura, limba, oculare) impresionante dar fără gravitate; tahicardie, hipersalivaţie, erupţii cutanate (rare), fotosensibilizare.

C. *Derivaţii de Rauwolfia.* Toxicitatea derivatelor este moderată, dar efectul toxic este de multe ori prelungit. În doze mari (10 mg) produc hipotensiune, cu bradicardie, amorţeli (cedează la Norartrinal). Pot apare de asemenea congestie oculo-nazală, salivație, hipotermie, uneori convulsii și comă. În doze moderate produc congestie nazală, salivație, vărsături, diaree, bradicardie, hiperglicemie, parkinsonism.

12.3.1.4. HIPNOTICE NEBARBITURICE

Fenomenele toxice sînt asemănătoare cu cele din intoxicațiile cu barbiturice. Dintre cele mai frecvente substanțe menționăm: Doriden, Cloral, cloraloză, paraldehidă.

Baze clinice. În doze mari apare o stare ebrioasă, tulburări digestive urmate de comă cu depresiune respiratorie, rareori colaps circulator. Uneori apar erupții cutanate.

Tratament. Intoxicațiile ușoare cer numai supravegherea evoluției. Măsurile terapeutice privesc stările comatoase.

Măsuri generale: — transportul bolnavului se face culcat, cu capul decliv și întors lateral, pentru a evita anoxia cerebrală;

— hipoventilația necesită ca prim ajutor respirația gură la gură iar în spital ventilația asistată, după intubația oro-traheală;

— tratamentul colapsului impune o perfuzie de 500—1 000 ml de dextran;

— evacuarea toxicului se face prin spălătură gastrică sau administrare de lapte, suspensie de cărbune activat, sau numai de apă și provocare de vărsături. Tot în scopul evacuării se folosesc 30 ml ulei de ricin per os, sau pe sondă gastrică;

— epurarea toxicului se face în mod obișnuit prin *diureza osmotică forțată* și epurare extrarenală în cazurile de leziuni renale preexistente, mai ales în intoxicațiile cu cloral și paraldehidă; în acest scop pot fi folosite și injecțiile i.v. de furosemid;

— tratamentul complicațiilor privește în primul rînd edemul pulmonar acut, în care eficace se dovedește Hemisuccinatul de hidrocortizon (200—300 mg în perfuzie i.v.) și bineînțeles respirația asistată cu oxigen pur și antispumante. În convulsii se administrează hidroxizin, diazepam sau barbiturice i.v. Aplicarea acestor medicamente se face cu prudență sub protecția ventilației asistate, pentru evitarea depresiunii respiratorii.

Vor fi evitate drogurile depresoare, cu excepția barbituricelor, administrate cu prudență în convulsii.

12.3.1.5. INTOXICAȚIA ACUTĂ CU OPIACEE ȘI DERIVAȚI SINTETICI

Dintre cele mai utilizate sînt: Morfina, Codeina, Dilaudenul (Hidromorfon), Dionina, iar ca produs de sinteză Mialginul.

Toxicitate. Pentru Morfină doza letală per os este 0,10—0,20 g pentru un adult netoxicoman și 0,02 pentru un copil; pe cale intravenoasă 0,03 g. Pe cale subcutanată sau i.m. fenomenele toxice apar după 0,05 g, iar doza letală este de 0,25 g.

Baze clinice. Simptomele apar după o perioadă de 15 minute — 2 ore, de obicei în următoarea succesiune:

a) *perioada euforică* (bună dispoziție nemotivată, senzație de căldură); b) *perioada de excitație* (agitație psihomotorie, tuse, vărsături, prurit nazal, roşeaţa pielii, bradicardie şi hipotermie); c) *perioada de depresiune* (oboseală, somnolenţă, pierderea senzoriului, a conştienţei, areflexie, pupile punctiforme — mioză morfinică — şi spasme sfincteriene, retenţie de urină şi fecale); d) *perioada finală:* cianoză, respiraţie Cheyne-Stockes, colaps, paralizie respiratorie. Moartea survine în urma insuficienţei respiratorii acute, stării de şoc, a edemului pulmonar acut, sau bronhopneumoniei de aspiraţie.

Prognosticul depinde de faza în care se începe tratamentul. El este foarte rezervat în perioada de depresiune şi foarte grav în insuficienţa respiratorie. Este favorabil, dacă apare o poliurie, o criză sudorală, dacă supravieţuirea depăşeşte 12 ore şi dacă apar reacţii la excitaţiile externe.

Tratament. Antidot specific: Nalorfina se injectează i.m. sau i.v. 5—15 mg (1—3 fiole) la adult sau 1/4—1 mg la nou-născut în apneea secundară narcotizării mamei. La toxicomani, antidotul provoacă starea de necesitate de drog, midriază, sudaţie, insomnie; la aceşti bolnavi nu se depăşeşte 3 mg i.v. Nalorfina are şi un efect analgetic. Dacă au apărut fenomene de depresiune respiratorie, se face ventilaţia asistată.

Măsuri terapeutice imediate: — Spălătură gastrică cu soluţie de permanganat de potasiu 1/5 000, sau de tinctură de iod în apă (1 ml la 1 000 ml apă), după care se provoacă vărsături.

— Purgative saline pe cale orală, sau pe sondă gastrică. Aceste măsuri sînt utile numai dacă se aplică imediat după ingestie, deoarece absorbţia morfinei este extrem de rapidă.

— Aplicarea de garouri la rădăcinile membrelor şi de pungă cu gheaţă la locurile de injecţie subcutanată sau intramusculară.

Măsurile terapeutice generale privesc restabilirea marilor tulburări funcţionale şi metabolice: insuficienţa respiratorie şi circulatorie acută, tulburările hidroelectrolitice, aportul caloric, diureza osmotică şi antibioterapie în caz de încărcare bronşică.

12.3.1.6. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU SALICILAŢI

Cel mai folosit dintre produşii salicilici este acidul acetilsalicilic (aspirina), dar intoxicaţiile în scop de sinucidere sînt rare.

Toxicitate. Doza letală la adult este de 15—20 g şi 5 g la copil.

Baze clinice. Dozele mijlocii (5—10 g) produc tulburări digestive (vărsături, diaree, hematemeză, melenă), tulburări respiratorii (polipnee, tahipnee), cardiace (tahicardie, colaps), senzoriale (acufene, surditate), agitaţie, halucinaţii şi reacţii alergice.

Semne biologice: de obicei se constată o scădere a rezervei alcaline şi pierderea de K şi Na urinar.

Dozele mari (10 g) produc comă cu polipnee, convulsii, alcaloză iniţială, apoi acidoză.

Tratament. Măsuri terapeutice imediate — Spălătură gastrică sau administrare orală de suspensie de cărbune activat, provocare de vărsături.

— Purgative saline orale, sau pe sondă gastrică.

Măsuri terapeutice generale. Combaterea acidozei: se perfuzează Bicarbonat de Na 0,4 g/kg, pînă cînd rezerva alcalină creşte sau urina devine alcalină.

— În caz de *vărsături*: Bicarbonat de Na 0,4/kg în soluţie glucozată izotonică — timp de 2 ore. Bicarbonatul de Na se întrerupe dacă urina devine alcalină. În loc de bicarbonat de sodiu se poate introduce THAM 0,3 M în perfuzie — 5 ml/kg pe oră. Aceasta activează și diureza.

— Antibiotice în determinări bronșitice.

— Insuficiența renală necesită hemodializa.

— *În convulsii* se folosesc doze moderate de barbiturice sau Diazepam injectabil.

Se va evita: bicarbonatul de Na cînd urinele sînt alcaline, hiperhidratarea în oligurie, morfina și dozele mari de barbiturice.

Intoxicațiile cu pirazolonice (piramidon, fenilbutazonă etc.).

Măsurile terapeutice sînt asemănătoare cu cele recomandate în intoxicația cu acid acetilsalicilic, mai puțin preocuparea intensă pentru alcalinizare cu bicarbonat de sodiu, sau THAM.

Se va evita: administrarea analepticelor bulbare, care favorizează apariția sau mențin convulsiile.

12.3.2. INTOXICAȚIA ACUTĂ CU SUBSTANȚE EXCITANTE

12.3.2.1. INTOXICAȚIA ACUTĂ CU IMIPRAMINĂ (ANTIDEPRIN, TOFRANIL)

Este cea mai folosită dintre substanțele antidepresoare și tot atît de frecvent se găsește printre cauzele intoxicațiilor (în peste 50% din cazuri).

Toxicitate. Doza periculoasă pentru un copil de 15 kg este 0,20 g. La adulți ingestia a peste 1 g pe zi produce o intoxicație severă (doza terapeutică — 200 mg/zi). Are o acțiune parasimpaticolitică, excitantă asupra sistemului nervos central și toxicitate cardiacă.

Date toxicologice. Este ușor detectată în urină prin cromatografie și reactiv Forrest. Dozajul sanguin cere însă o tehnică laborioasă.

Baze clinice.

— *Coma* se instalează după 1 oră de la ingestia a peste 1 g de substanță; ea este superficială, durează de la cîteva ore la două zile și este însoțită de hipertermie.

— *Convulsiile* apar în crize care continuă cloniile membrelor și feței. Uneori apar crize comițiale cu apnee.

— *Tulburările cardiovasculare* sînt variate. Hipertensiunea apare în primele ore. Mai importante sînt însă tulburările de ritm: tahicardii sinusale, tulburări de conducere care anunță adesea instalarea unui colaps periculos. Perfuzia de lactat sodiu poate remedia tulburările cardiace menționate.

Evoluție. După consumarea fazei acute, cîteva zile mai pot persista tremurături, o rigiditate extrapiramidală, dizartrie, vertije și uneori halucinații; după această perioadă fenomenele se amendează, în general fără sechele. Tulburările cardiace sînt și ele reversibile.

Tratament. Nu există antidot specific.

Măsuri terapeutice imediate: — Spălătură gastrică sau administrare de apă, suspensie de cărbune activat și provocarea de vărsături.

— Purgativ salin — per os sau prin sondă gastrică.

— Oxigen și respirație artificială în depresiunile respiratorii.

— Combaterea convulsiilor prin injecții de Diazepam, Baytinal sau Penthotal.

Măsuri terapeutice generale: — *Diureză osmotică* cu perfuzie de Manitol 10% şi glucoză 10% părţi egale (3 000—4 000 ml în 24 ore). La fiecare 500 ml se adaugă 1,5 g clorură de potasiu şi 0,5 g clorură de sodiu.

— Tulburările cardio-vasculare necesită măsuri diferenţiate: astfel pentru tulburări de conducere se fac perfuzii cu *lactat de calciu* (400 ml soluţie molară în 30 minute); pentru insuficienţa circulatorie cu presiune venoasă joasă *perfuzii de sînge* sau *substituenţi*, iar pentru cele cu presiune venoasă ridicată, *lactat de sodiu*. Tahicardiile necesită digitală i.v.

12.3.2.2. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU COFEINĂ, EUFILINĂ ETC.

Derivaţii xantinei sînt excitanţi ai scoarţei cerebrale; dozele mari influenţează funcţia bulbului şi a măduvei spinării.

Toxicitate. Cea mai puternică acţiune toxică o are cofeina (doza letală = = 10 g).

Baze clinice. Primele simptome sînt: cefaleea, tremurăturile, insomnia, tahicardia şi micţiuni imperioase. Destul de rapid apar greţuri, vărsături, delir, convulsii.

Evoluţia este favorabilă în majoritatea cazurilor.

Tratament. Măsuri terapeutice imediate: — Spălătura gastrică cu apă, suspensie de cărbune activat şi provocarea de vărsături.

— Purgativ salin oral, sau pe sondă gastrică.

— Administrarea de barbiturice sau clorpromazină i.m. pentru fenomenele de excitaţie nervoasă.

— Administrare de oxigen şi la nevoie combaterea insuficienţei circulatorii acute.

Măsuri terapeutice generale: — Tratamentul convulsiilor cu barbiturice de scurtă durată şi reechilibrarea electrolitică.

12.3.2.3. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU STRICNINĂ

Stricnina este un excitant medular şi al centrilor bulbari, vasoconstrictor şi respirator. Este folosită utilitar ca raticid şi pesticid.

Toxicitate. Doza toxică este de 10—15 mg, iar cea letală de 20—50 mg. Se pune în evidenţă cu reactiv Bouchardat.

Baze clinice. Convulsiile constituie principala manifestare clinică. Ele sînt precedate de gust amar în gură, anxietate, jenă respiratorie, hiperreflectivitate, contracturi şi extensia forţată a membrelor.

În plus mai apar apnee, cianoză, trismus, salivaţie, viziune colorată, Babinski +.

Evoluţie. Moartea survine cele mai dese ori în primele ore; după această perioadă prognosticul este mai bun.

Tratament. Nu există antidot. *Măsuri terapeutice imediate.* — *Înainte de perioada convulsivă spălătura gastrică cu soluţie de acid tanic* (o linguriţă la un pahar cu apă) sau tinctură de iod (1—2 ml la un pahar cu apă), sau permanganat de potasiu (0,25 g la un pahar cu apă), după care se provoacă vărsături.

— Bolnavul este aşezat într-un loc liniştit, fără excitanţi externi (zgomot, lumină, trepidaţii).

— Fenobarbital (100—200 mg) i.m.

— *După apariţia convulsiilor*: — Administrarea i.v. de barbiturice cu durată scurtă de acţiune sau Diazepam i.v.

— Intubaţie trahealǎ, oxigen, respiraţie artificială, sînt aplicate după curarizare.

— Intubaţia gastrică şi introducerea prin sondă de substanţe neutralizante (vezi mai sus).

— Diureza osmotică.

Se vor evita: provocarea vărsăturilor şi spălăturile gastrice (după apariţia convulsiilor) şi excitantele de orice natură.

12.3.3. INTOXICAŢII ACUTE CU PESTICIDE

12.3.3.1. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU COMPUŞI ORGANOFOSFORAŢI (PARATION)

Grupul de substanţe organofosforate este foarte bogat în compuşi. Numirile cele mai cunoscute sînt Paration, Ekatox şi în mod neadecvat „verde de Paris"; sînt folosite în primul rînd ca pesticide în agricultură, pentru combaterea insectelor, viermilor, animalelor dăunătoare (corbi, rozătoare) şi ciupercilor.

Toxicitate — cîteva centigrame pot fi mortale în cîteva zeci de minute. Acţiunea lor principală este anticolinesterazică şi poate deveni ireversibilă.

Examene toxicologice. Se poate determina prezenţa toxicului în conţinutul gastric, a unui metabolit (paranitrofenolul) în urină şi scăderea colinesterazei serice.

Semne clinice. Simptomatologia variază după durata de expunere, calea de pătrundere şi natura produsului toxic.

— *Sindromul muscarinic*, primul care apare, este constituit din mioză, lăcrimare, rinoree, hipersalivaţie, transpiraţii, vărsături, crampe abdominale, diaree, paloare, bronhoree şi bronhospasm.

— *Sindromul nicotinic* se instalează după ce sindromul muscarinic a atins o anumită intensitate. El constă din: crampe musculare, fatigabilitate, slăbirea forţei musculare. Muşchii respiratori pot fi atinşi de pareză, producînd o hipoventilaţie; de obicei apare şi hipertensiunea arterială şi edem pulmonar.

— *Sindromul neurologic* manifestat prin anxietate, instabilitate, somnolenţă şi apoi insomnie, comă şi convulsii.

În formele grave se găsesc pe lîngă tulburări profunde ale funcţiilor sistemului nervos central, cianoză, dispnee şi stop respirator.

Examene paraclinice. Investigaţiile de laborator pun în evidenţă o hiperleucocitoză (30 000 leucocite/mm.c.) şi uneori azotemie, hiperglicemie şi hipokaliemie. Colinesterazele serice sînt scăzute, iar în urină se găseşte paranitrofenolul (metabolit al toxicului).

Diagnostic. Tetrada clinică (mioză precoce, hipersecreţie glandulară, fibrilaţie musculară şi toleranţă considerabilă la atropină) este caracteristică pentru intoxicaţia cu pesticide.

Prognostic. În afară de doza absorbită, hotărîtoare este precocitatea intervenţiei terapeutice. Semnele de intoxicaţie gravă îşi fac apariţia în 20—40 minute la adulţi şi 15—30 minute la copii.

Tratament. Există antidoturi specifice: Atropina care se opune efectelor acetilcolinei, Toxogonina (pirangit) şi PAM care reactivează colinesteraza blocată de toxic.

Măsuri terapeutice imediate. Atropina în doze de 1—4 mg se administrează imediat (i.v. sau i.m.) şi se continuă din 15 în 15 minute cu cîte 1—5 mg după intensitatea tulburărilor; un criteriu de eficacitate este uscăciunea gurii. În general se continuă timp de ore, ajungîndu-se la 50—80 mg în 24 ore.

Toxogonina şi P.A.M. Prima se administrează i.v. în doze de 0,250—0,500 g, repetate de 2—3 ori în 24 ore, iar cel de al doilea se administrează i.v. 1 g soluţie apoasă de 2—3 ori în 24 ore, în raport cu evoluţia.

Dacă intoxicaţia s-a produs prin inhalare sau contact cutanat se îndepărtează hainele, iar corpul se spală cu apă şi săpun. Personalul mediu sanitar trebuie să evite contactul cutanat cu aceste obiecte. Uneori însăşi inhalarea vaporilor de toxic din hainele intoxicatului poate provoca tulburări (în aceste cazuri atropinizarea se aplică şi contacţilor).

Dacă intoxicaţia s-a produs prin ingestie, după administrarea de atropină se face spălătură gastrică (cu mănuşi de cauciuc pentru protecţie) cu suspensie de cărbune activ, bicarbonat de sodiu 5%, sau apă simplă. După o spălătură cu 5 litri se introduc pe sondă 20—30 g de sulfat de sodiu. Dacă nu se poate face spălătura se provoacă vărsături. Nu se administrează sulfat de magneziu sau lapte.

Supravegherea permanentă 24—48 ore caută să combată convulsiile, prin administrare de barbiturice, Hidroxizin sau Diazepam pe cale injectabilă şi tulburările respiratorii prin intubaţie cu aspiraţie, respiraţie artificială, oxigenoterapie, iar pentru edemul pulmonar acut furosemid (1—2 fiole i.v.), soluţie glucozată 33% 65—100 ml i.v. aspiraţie şi aerosoli antispumă cu alcool 12%. Infecţiile bronhopulmonare vor fi prevenite sau tratate cu antibiotice.

Echilibrul hidroelectrolitic se va corecta prin eliminarea excesului de potasiu (3 ×25 mg Nefrix), iar corectarea rezervei alcaline se face cu perfuzie de lactat de sodiu (1/6 molar) + calciu gluconic (20 ml soluţie 20%).

În colapsul vascular se dă Noratrinal şi Hemisuccinat de hidrocortizon în perfuzie cu glucoză sol. 5%.

Nu se va face economie de atropină şi se vor evita morfina, aminofilina, fenotiazinele, care deprimă respiraţia.

Barbituricele se dau pentru combaterea convulsiilor, numai după ce a apărut efectul atropinic.

12.3.3.2. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU COMPUŞI ORGANOCLORAŢI

Produse. Cel mai cunoscut este DDT (diclordifeniltricloretan). Alte produse sînt: hexaclorciclohexan (Gamexan, Lindan), derivaţi ai indanului (Aldrin, Dialdrin, Izodrin, Endosulfan), Toxafen, Clordan.

Aceste substanţe sînt foarte larg folosite ca insecticide. Aflîndu-se în toate casele, sînt adesea la originea multor intoxicaţii incidentale sau voluntare. Sînt folosite de asemenea în agricultură; fiind liposolubile au un considerabil tropism pentru sistemul nervos.

12.3.3.2.1. *Intoxicația acută cu DDT*

Toxicitate. Concentrația maximă admisibilă în aer = 1 mg/m^3. Ingestia de 20 g de pulbere uscată, produce tulburări grave. Accidentele mortale apar dacă substanța este dizolvată într-un solvent. Acțiunea toxică este neurotropă asupra creierului mic și asupra scoarței motorii. De asemenea, miocardul devine mai sensibil la adrenalină (fibrilație ventriculară); ficatul și suprarenalele sînt și ele lezate.

Baze clinice. Tulburările digestive sînt reprezentate de vărsături, dureri sau colici abdominale, diaree și tenesme. Ficatul prezintă semne de leziuni parenchimatoase.

Tulburările nervoase mai importante sînt: fibrilații musculare, convulsii, uneori trismus și opistotonus. De asemenea se întîlnesc parestezii, hiperestezii cutanate, hipoacuzie, amauroză trecătoare și insomnii; o hiperexcitabilitate neuromusculară poate sugera intoxicația cu stricnină.

Manifestările cutanate pot fi: dermatite exfoliative, eriteme și edeme angioneurotice.

Manifestări sanguine: anemii moderate, trombocitopenii uneori cu purpură, leucocitoze, rareori leucopenii.

În stadiile tardive apare *coma cu midriază*, care în 3—4 ore poate duce la moarte, edem pulmonar acut, fibrilație ventriculară sau paralizie respiratorie.

12.3.3.2.2. *Intoxicația acută cu derivați ai Indanului (Aldrin, Dialdrin, Izodrin)*

Derivații indanului sînt cele mai toxice substanțe organoclorate.

Toxicitate. Cel mai toxic derivat este *Aldrina*; 15—20 mg din această substanță ingerată, sau absorbită pe cale cutanată dă simptome grave. Prin absorbția ei cutanată este mai periculoasă decît DDT.

Baze clinice. Simptomatologia este asemănătoare cu cea produsă de DDT. Convulsiile clonico-tonice sînt precedate uneori de mioclonii. Psihic se constată o dezorientare, obnubilare, stupoare. Simptomele digestive pot lipsi.

12.3.3.2.3. *Intoxicația acută cu Hexacloretan (Gamexan și Lindan)*

Toxicitate. Substanțe liposolubile cu un vădit tropism pentru sistemul nervos, prin ingestie de substanță uscată în doze de 20—30 g, pot produce simptome grave dar moartea apare numai dacă sînt însoțite de solvenți organici.

Baze clinice. Simptomele digestive sînt: greață, vărsături și stomatita (caracteristică). Simptomele nervoase configurează un sindrom piramidal (hipertonie musculară, hiperreflectivitate cu sindrom cerebelos).

Tratamentul intoxicațiilor acute cu substanțe organo-clorate. Nu există antidot.

Măsuri terapeutice imediate. Se face *spălătură* gastrică sau se administrează oral suspensia de cărbune activat, urmată de provocarea de vărsături.

— Administrarea de purgativ salin (sulfat de sodiu 30 g în 200 ml apă).

— Spălarea tegumentelor cu apă și săpun urmărește să combată contaminarea cutanată.

Măsuri terapeutice generale. Împotriva convulsiilor se administrează Fenobarbital (100 mg intramuscular din oră în oră pînă la dispariția lor sau pînă la doza de 500 mg). Dacă apare coma, măsurile terapeutice nu sînt posibil de aplicat decît după intubare și sedarea convulsiilor. Tot împotriva convulsiilor poate fi folosit și Pentotal intravenos. Rezultate bune dau și injecțiile cu Diazepam, evitîndu-se riscurile supradozării barbiturice.

— Tratamentul insuficienței respiratorii acute este necesar mai ales cînd au fost folosiți și solvenți organici (ex. petrol). În cazurile mai ușoare se asigură o ventilație suficientă, în cele grave se face respirație asistată ca la anestezia generală.

— Tratamentul insuficienței circulatorii acute se face cu soluții macromoleculare (Dextran) și Hypertensin; *este interzis să se facă Adrenalină, Noradrenalină, Aramină,* care pot provoca o fibrilație ventriculară.

— Tratamentul tulburărilor electrolitice se face în raport cu datele ionogramei.

— Diureza osmotică poate ajuta la grăbirea eliminării toxicului.

— Se recomandă de asemenea săruri de calciu (gluconat de calciu 10% i.v. 10 ml), repetabil în cursul zilei.

— Bolnavii care au avut convulsii sînt supravegheați timp de o săptămînă.

Se vor evita: — Purgativele și laxativele uleioase, laptele și uleiurile alimentare.

— Excitațiile fizice care precipită convulsiile.

— Dozele prea mari de barbiturice, care produc depresiune respiratorie.

— Derivații adrenalinei care produc fibrilație ventriculară.

12.3.3.3. INTOXICAȚIA ACUTĂ CU DINITROFENOL (DNP) ȘI DINITROCREZOL (DNC)

DNP și DNC sînt mult folosite în agricultură ca ierbicide, fungicide și insecticide.

Toxicitate. Cel mai toxic este DNC, doza minimă letală fiind de 1—2 g. Avînd un efect cumulativ, dozele zilnice de 70 mg pot produce intoxicații grave. Intoxicația se poate produce prin ingestie, inhalare de pulbere, sau prin contact cutanat.

Baze clinice. Primele semne de intoxicație sînt: anorexie, greață, sete mare, transpirații profuze, agitație și insomnie. Consecutiv apare polipneea, tahicardia, hipertermia și o hipertensiune arterială moderată. La o concentrație mai mare de toxic, după o perioadă scurtă de agitație apar apatia și cianoza moderată. Concentrații mari de toxic dau hipotensiune pînă la colaps, cianoză, convulsii și comă. Moartea se produce în hiperpirexie puternică și colaps circulator.

Prognostic. Cea mai bună evaluare se face prin dozarea DNC în sînge. Prognosticul este bun la 4—5 mg % și foarte grav la 7 mg%. Bineînțeles că și tabloul clinic în dinamica prezentată este un indicator prețios. Metabolismul bazal care poate crește pînă la 400% este și el un indicator. După 36 ore de la intoxicație, în general prognosticul este favorabil.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut neapărat cu intoxicațiile prin produși organofosforici, deoarece atropina salvatoare în acestea, poate fi fatală în intoxicațiile cu DNC, prin oprirea transpirației.

Tratament. Nu există antidot specific.

Măsuri terapeutice imediate: — Spălătura gastrică sau administrarea de soluție saturată de bicarbonat de sodiu, de apă sau lapte, după care se provoacă vărsături;

— Purgativ salin, care se administrează pe sondă gastrică;

— Se îndepărtează toxicul de pe piele și haine cu apă și săpun;

— Împotriva hipertermiei se fac împachetări în cearșafuri reci;

— Oxigenoterapie, dacă a apărut cianoza și respirație artificială dacă există o depresiune respiratorie.

Măsuri terapeutice generale: — Pierderile mari de lichide necesită perfuzii abundente cu soluții glucozate 5% sau 10%, soluții clorurate fiziologice, cîte 1 000 ml la 2—3 ore, sub controlul ionogramei. În raport cu aceasta din urmă se pot adăuga cantități suplimentare de sodiu, clorură de potasiu etc.;

— Hipertermia este combătută cu injecții de clordelazin, sub controlul tensiunii arteriale;

— Se recomandă adesea ingestia și soluții injectabile de săruri de magneziu;

— Convulsiile se tratează cu Diazepam injectabil la 1—2 ore pînă la încetarea lor.

12.3.4. INTOXICAȚIA ACUTĂ CU OXID DE CARBON

Intoxicația acută cu oxid de carbon este foarte frecventă atît accidental cît și voluntar, iar în mediul industrial poate fi colectivă. De multe ori, cazurile care supraviețuiesc prezintă sechele, mai ales cerebrale și cardiace.

Toxicitate. Oxidul de carbon este toxic prin afinitatea sa de 250 ori mai mare decît a oxigenului pentru hemoglobină. Carboxihemoglobina (COHb) formată se disociază mult mai lent decît oxihemoglobina. În acest mod sînt inhibate transportul, eliberarea și utilizarea oxigenului. Primele tulburări se înregistrează cînd COHb ajunge la 20%, iar la 60% apar coma, convulsiile și sfîrșitul letal. În ceea ce privește toxicitatea CO din atmosfera inhalată, trebuie reținut faptul că la o concentrație de 1/3 000 de CO, nu se produce intoxicatia, dar la 1/1 000 ea poate fi mortală. Aceasta face ca la o aerație minimă într-o cameră, o persoană să nu aibă simptome, pe cînd în alt colț neaerat, alta să se afle în comă. În sectorul industrial, CO se detectează și se iau măsuri, dacă este găsit în concentrație mai mare de 1/10 000. Activitatea fizică (hiperventilația) crește sensibilitatea pentru CO; de asemenea ingestia de alcool, pneumopatiile, afecțiunile cardio-vasculare, anemiile și tireotoxicozele. Bătrînii și gravidele fac mai ușor intoxicații cu CO.

Baze clinice. Stadiul inițial. Primele semne de intoxicație cu CO sînt: senzația de constricție frontală, cefaleea ușoară, oboseala și amețelile.

La concentrații mai mari, sau inhalație de o durată mai mare, cefaleea devine persistentă, tîmplele pulsează, apar tulburări senzoriale și de raționament. În aceste condiții, intoxicatul își pierde simțul de orientare care i-ar permite să părăsească locul expus la CO.

Stadiul comatos. Se pot întîlni come vigile și stadii progresive pînă la coma profundă. Coma este liniștită, cu reflexe de obicei prezente. Adesea reflexul cutanat plantar (Babinski) este prezent, bilateral sau unilateral. În peste 60% din cazuri se întîlnește o contractură paroxistică spontană sau provocată de excitații nociceptive: ceafă rigidă, trismus, hiperpronația membrelor superioare și hiperextensia celor inferioare.

Culoarea tegumentelor. Culoarea rozată caracteristică se găsește în come grave; mai frecvent se întîlnește *cianoza.* Caracteristice sînt placardele roșii sau flictenele, care apar la zonele de compresiune. Vasoplegia poate da colorații dungate sau marmorate ale tegumentelor.

Gangrena mîinilor și picioarelor reprezintă un accident grav, caracteristic pentru cazurile descoperite tîrziu.

Tulburări respiratorii mai frecvent întîlnite sînt încărcarea bronșică, uneori obstrucție cu atelectazie, aspirație de HCL gastric (sindrom Mendelsohn), edem pulmonar acut și în forme foarte grave respirația Cheyne-Stokes.

Tulburări cardio-vasculare apar sub forma de puls filiform, hipotensiune arterială cu colaps circulator persistent, modificări ECG (T negativ, ST subdenivelat, tulburări de excitabilitate și de conducere).

Examene biologice. Uneori (25%) se constată o poliglobulie și frecvent o leucocitoză pînă la 60 000 elemente/mm^3. Acidoza metabolică este obișnuită, iar transaminaza glutamoxalacetică este crescută, avînd o valoare prognostică importantă.

Diagnostic. Intoxicația cu CO poate fi dedusă din circumstanțele etiologice (sobă înfundată, robinet de gaze, instalație industrială defectă), prin caracterul comei (cu contractură globală) și tendința la colaps.

Diagnosticul diferențial se face cu comele traumatice care au semne de traumatism, cu cele neurologice (leziuni de focar, hemoragii meningee), cu comele metabolice (diabetice, azotemice), barbiturice etc.

Tratament. Antidot. Oxigenul în concentrație de 100% este tratamentul de bază. Oxigenoterapia hiperbară face ca în 20 minute în sîngele intoxicatului să se găsească cantități normale de CO. Acest proces se petrece în 3 ore cu oxigenoterapie obișnuită și în 18 ore în aer liber.

Măsuri terapeutice imediate. Bolnavul este scos din mediul toxic.

— Se dezobstruează căile respiratorii și se administrează oxigen pe sondă nazofaringiană cu un debit de 6—10 l/minut.

— Respirația artificială este aplicată în depresiunile respiratorii, iar resuscitarea cardiacă în stopul cardiac.

Măsuri terapeutice speciale. Insuficiența respiratorie este combătută prin intubație traheală sau traheostomie, ventilație mecanică cu oxigen în concentrații mari. Edemul pulmonar acut se tratează cu Mialgin și Furosemid, iar pentru combaterea hipotensiunii arteriale se administrează Isuprel și Hemisuccinat de hidrocortizon.

Scăderea hematocritului sub 35% necesită perfuzii de sînge.

Edemul cerebral este combătut prin perfuzii cu glucoză 30—50%, manitol 10% în doză de 50 ml. și Furosemid.

În comele prelungite este indicată antibioterapia de protecție cu Penicilină 3 600 000 u. în 24 ore.

Se va evita administrarea de pentetrazol, de ahypnon sau de alte excitante ale sistemului nervos central, ca și a narcoticelor, opiaceelor, carbogenului și albastrului de metilen.

12.3.5. INTOXICAŢIILE ACUTE CU HIDROCARBURI (METAN, BUTAN, PROPAN)

Metanul, butanul şi propanul sînt folosite ca substanţe combustibile şi pot da intoxicaţii fie prin arderea lor incompletă, cînd degajă oxid de carbon, fie prin sărăcirea în oxigen a aerului respirat. Ele au o acţiune anoxiantă, anesteziantă şi în ultimă instanţă, asfixică.

Toxicitate. Concentraţia maximă admisibilă în aer este de 500 ml la 1 metru cub.

Baze clinice. În afară de simptomele caracteristice intoxicaţiei cu CO care au fost descrise, aceste gaze au şi o toxicitate proprie. Astfel se constată un efect hipnotic cu tulburarea funcţiilor intelectuale, a coordonării musculare şi o creştere a excitabilităţii fibrei miocardice, producînd aceeaşi sensibilitate la adrenalinice, ca cea descrisă la compuşii organocloraţi.

Se constată de asemenea anemie cu reticulocitoză, pneumopatii cu infiltraţii histiocitare ale alveolelor pulmonare şi leziuni ale glandelor suprarenale.

Tratament. Măsurile terapeutice imediate şi generale sînt aceleaşi ca şi în intoxicaţia cu oxid de carbon, adăugîndu-se interdicţia folosirii simpaticomimeticelor sau stimulanţilor alfa: adrenalină, efedrină, noradrenalină, norefedrină, metaraminol etc. Aceşti compuşi folosiţi pentru combaterea hipotensiunii arteriale pot determina o fibrilaţie ventriculară.

12.3.6. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU HIDRAZIDA ACIDULUI IZONICOTINIC (H.I.N.)

Preparatul este cunoscut ca tuberculostatic, avînd denumiri diferite: H.I.N., I.N.H., Rimifon etc. Intoxicaţia voluntară este foarte frecventă.

Toxicitate. Doza toxică variază între 1—2 g de substanţă, iar cea de 10 g este subletală; există însă şi variaţii de sensibilitate individuală. Substanţa produce o carenţă de vitamină B_6 şi prin aceasta tulburări neurologice.

Baze clinice. Debutul tulburărilor toxice apare după 15—30 minute, dar şi la cîteva ore după ingestie, în raport cu doza şi cu sensibilitatea individuală; etilismul, diabetul, psihopatiile se însoţesc de perioade scurte de latenţă. Tulburările iniţiale sînt digestive: greaţă şi vărsături. Uneori apar cefaleea, ameţeli, agitaţie psihomotorie, hiperreflexie, midriază sau mioză, apatie.

Starea de comă. Gradele variate ale comei, de la cea vigilă la cea profundă, sînt dominate de crize convulsive, alternate de o hipertonie musculară. Febra, cianoza, colapsul ortostatic, icterul, hiperglicemia (peste $3\ g^0/_{00}$) şi acidoza metabolică, sînt de multe ori prezente.

Criterii de gravitate. Dozarea hidrazidei în sînge permite o apreciere relativ fidelă a gravităţii intoxicaţiei; cel mai adeseori, la o concentraţie sanguină sub 45 mg/l, intoxicaţia cu HIN se opreşte la somnolenţă şi apatie; între $45—80\ mg^0/_{00}$ se constată fenomene convulsive, iar concentraţiile care depăşesc 90 mg/l dau stări comatoase.

Evoluţie. În majoritatea cazurilor evoluţia este benignă, mortalitatea cifrîndu-se în jur de 7%. În funcţie de doză şi de precocitatea tratamentului, tulburările neuropsihice dispar treptat. Totuşi, în unele cazuri, polinevrite cu parestezii şi stări amnezice sechelare pot avea o durată mai îndelungată. Stări mai grave se întîlnesc mai ales la vechii tuberculoşi trataţi cu HIN, probabil printr-o apiridoxinoză cronică.

Diagnostic. Intoxicația cu hidrazidă este recunoscută prin circumstanțele etiologice, prezența comei cu convulsii și prin determinarea toxicului în sînge.

Tratament. Nu există antidot specific. *Măsuri terapeutice imediate:* — Spălătură gastrică, sau administrare de apă, lapte, suspensie de cărbune activat, după care se provoacă vărsături;

— Purgative saline, per os, sau pe sonda gastrică;

— Dacă apar convulsii durabile, se face intubație trahealā, O_2 și respirație artificială.

— În cazul unor convulsii de scurtă durată, se administrează barbiturice cu durată scurtă de acțiune (Pentotal, fiole de 1 g i.v.), repetate la nevoie, Hidroxizin (fiole de 2 ml i.v.), sau Diazepam (fiole de 2 ml i.v.), care se pot repeta la nevoie.

Măsuri terapeutice generale. Bolnavul este supravegheat, o perioadă suficientă de timp, deoarece HIN are o absorbție precoce și prelungită.

Insuficiența respiratorie acută ca și cea *circulatorie* sînt tratate după schema generală indicată.

Reechilibrarea electrolitică și a echilibrului acidobazic sînt necesare mai ales în stările toxice prelungite; o importanță deosebită o are *combaterea acidozei* cu soluții bicarbonatate sau THAM în soluție glucozată.

Vitamina B_6 se administrează 2—3 g/24 ore (cîte 50 mg i.v. odată). În stările grave se recomandă atîtea grame de vitamină B_6 cîte grame de HIN au fost ingerate. În zilele următoare se administrează 1 g/zi i.m.

Gluconatul de calciu soluție 10% (10—20 ml de 2—3 ori/zi i.v. lent) ar fi folositor pentru protejarea celulei hepatice.

Diureza osmotică poate ajuta la grăbirea eliminării toxicului.

12.3.7. INTOXICAȚIA ACUTĂ CU ALCOOLI, FENOLI, GLICOLI

12.3.7.1. INTOXICAȚIA CU ALCOOL ETILIC

Intoxicația alcoolică este provocată de ingerarea voluntară, rar accidentală de alcool sau băuturi spirtoase; rareori, intoxicația se poate produce prin inhalarea de vapori de alcool. Uneori însă, în scop de sinucidere și mai ales la bărbați, intoxicația alcoolică însoțește și poate masca o alta (cu barbiturice, fenotiazine, pesticide etc.).

Toxicitate. Starea de ebrietate apare după ingestia de 20 ml alcool pur sau echivalent, iar doza mortală este de 150—200 ml. Doza periculoasă pentru un copil de 15 kg este de 20 ml. În legătură cu inhalația vaporilor de alcool, concentrația maximă admisibilă este de 250 ml la 1 m^3. Peste această concentrație și în raport cu durata expunerii, apar fenomene toxice.

Date toxicologice. Alcoolemia este dozată cel mai des prin metoda nitrocromică. Rezultatele sînt următoarele: sub 0,50 g/l nu sînt semne clinice apreciabile; de la 0,50—1 g/l ebrietatea apare la sensibili și hipoglicemici; peste 1 g/l stare de ebrietate; peste 3 g/l beție acută și comă; între 4—5 g/l doza este letală.

Baze clinice. Se disting trei perioade:

a) *Perioada de excitație*, caracterizată prin logoree, volubilitate, tendință la violență, degradare a facultăților mintale și uneori înclinare către acte delictuale.

b) *Perioada de incoordonare* caracterizată de dizartrie, vorbire incoerentă, confuzie, ideaţie săracă, mers titubant, vertij rotator şi oscilator, stingerea senzoriului (anestezie alcoolică). Tot în această fază agresivitatea se accentuează.

c) *Coma alcoolică.* Intoxicatul devine insensibil la excitaţii externe, cu musculatura relaxată, areflexie, midriază nereactivă la lumină, relaxarea sfincterelor cu pierderi de urină şi fecale; în acelaşi timp se constată o bradicardie, congestia feţei şi hipotermie (uneori pînă la 27°). Moartea poate fi provocată de asfixie, pneumonie de aspiraţie, insuficienţă circulatorie acută, accident vascular cerebral, edem pulmonar acut, stop respirator, hematemeză masivă.

Forme clinice. Principalele forme de manifestare clinică sînt: forma excitomotorie („mania furioasă"), forma convulsivă, forma halucinatorie şi forma delirantă.

Diagnosticul se stabileşte pe baza aspectului vultuos al feţei, halenei alcoolice, alcoolemiei.

Diagnostic diferenţial se face cu coma epileptică (antecedente, electroencefalogramă), coma apoplectică (hipertensiune arterială), traumatism cerebral (semne de focar), ca şi cu alte intoxicaţii (oxid de carbon, ciuperci, intoxicaţii endogene).

Prognosticul este bun în comele superficiale. Cele prelungite sfîrşesc letal, mai ales prin edem pulmonar acut şi stop cardiac.

Tratament. Nu există antidot specific.

Măsuri terapeutice imediate: Spălătură gastrică cu suspensie de cărbune activat, în soluţie de bicarbonat de sodiu 5%, sau administrarea per os de apă, lapte şi provocarea vărsăturilor, dacă nu se poate face spălătură gastrică. De asemenea, se poate da cafea concentrată în prize succesive. Purgativul salin sau pe sondă gastrică este de asemenea folositor.

Măsuri terapeutice generale. Tratamentul comei se face cu soluţii glucozate şi bicarbonatate, la care se adaugă potasiu şi magneziu. Dacă fenomenele caracteristice acidozei sînt prezente, se perfuzează i.v. soluţie de bicarbonat de sodiu (2 g în soluţie salină fiziologică). Dacă sînt semne de hipoglicemie se dă ser glucozat 20—40 %, 60—100 ml i.v.

Tratamentul insuficienţei respiratorii se realizează prin respiraţie asistată. Este de remarcat faptul că ventilaţia forţată creşte eliminarea alcoolului.

Tratamentul insuficienţei circulatorii acute, pe lîngă corectarea hidroelectrolitică în raport cu ionograma, necesită Hemisuccinat de hidrocortizon în perfuzii (100—300 mg); de altfel se consideră că preparatele cortizonice ar avea o acţiune antitoxică generală în aceste intoxicaţii.

Diureza osmotică, utilă mai ales în fenomenele apoplectice şi edemul cerebral, se face cu manitol şi soluţii glucozate hipertonice (30—40%).

În fenomenele de insuficienţă cardiacă se administrează Lanatosid C asociat cu miofilină i.v.

Agitaţia psihomotorie şi tendinţa la violenţă sînt tratate cu Hidroxizin, 1—2 fiole i.v., foarte lent sau i.m., repetîndu-se după 2—3 ore, sau cu Diazepam în aceleaşi condiţii.

Fenomenele neuropsihice beneficiază de vitamina B_6 (250 mg) în perfuzie i.v., 3—4 fiole în primele 3 ore şi de vitamina B_1 (100 mg) în aceleaşi condiţii. Se mai recomandă Nicetamid 5 ml i.v. şi 5 ml i.m., repetîndu-se doza după 15 minute de 2—3 ori.

Se vor evita: administrarea de lichide în exces, morfina care poate fi fatală, chiar la alcoolemii reduse, deprimantele sistemului nervos central (de ex. Clordelazinul, cu toată tentaţia stării de agitaţie); folosirea acestor medicamente se însoţeşte de riscul de colaps circulator şi exitus. De obicei consumatorii de alcool sînt foarte sensibili la aceste medicamente.

12.3.7.2. INTOXICAŢIA CU ALCOOL METILIC

Alcoolul metilic (metanolul) este folosit ca solvent în industrie, în laborator, la prepararea alcoolului denaturat şi în scop combustibil. De obicei, intoxicaţia rezultă din imprudenţă, confundîndu-se metanolul cu băuturile alcoolice.

Toxicitate. Doza toxică este de 5—10 ml, în timp ce doza letală este de 30—60 ml. Ca şi la alte toxice diferenţa de sensibilitate individuală este foarte importantă. Este de menţionat faptul că în intoxicaţia cu alcool metilic, funcţia alcool este practic lipsită de importanţă. Toxicul se transformă în aldehidă formică care blochează fermentul respirator al lui Warburg şi induce anoxia. Este de luat în considerare şi posibilitatea inhalaţiei toxice de metanol.

Tablou clinic şi de laborator. După o perioadă asimptomatică de 3—5 ore, apar o stare ebrioasă, cefalee, acufene, senzaţie de gură uscată, vărsături, diaree şi dureri abdominale. Tulburările circulatorii sînt destul de precoce. Ele constau în palpitaţii, cianoză, dispnee, hipotensiune arterială tahicardie, lipotimii. Tulburările oculare apar în primele ore: cecitate, polinevrită optică, cu midriază areactivă la lumină.

Starea comatoasă survine ca urmare a agravării rapide a fenomenelor menţionate. După o perioadă de respiraţie Kussmaul, apare coma cu hipotermie şi edem pulmonar.

Moartea survine după 30 ore, prin stop respirator, sau colaps după o perioadă de opistotonus şi convulsii.

Rezerva alcalină scade sub 20 vol. Acidoza sub 10 volume este de prognostic foarte grav. Albuminuria şi semnele de steatoză hepatică indică atingerile viscerale ale intoxicaţiei. Metanolul poate fi dozat în sînge.

Diagnosticul diferenţial se face cu: 1) Intoxicaţia cu chinină, în care pe lîngă amauroză apare hemoliza; 2) intoxicaţia cu ciuperci, în care lipseşte acidoza, iar tulburările digestive sînt pe primul plan; 3) intoxicaţia cu belladonă (roşeaţa feţei este dominantă). Encefalitele acute nu au acidoză dar există febră.

Prognostic. Elementul hotărîtor este acidoza. Prin eliminarea lentă a metanolului, acidoza compensată poate recidiva, cu evoluţie gravă, letală. În afară de sfîrşitul letal sînt de temut amauroza şi sechelele cerebrale.

Tratament. Antidot: Alcoolul etilic blochează metabolismul metanolului, accelerînd eliminarea acestuia din organism. Se injectează i.v. 200 ml soluţie 10%, de preferat în glucoză izotonică. Previne în primul rînd fenomenele encefalitice.

Măsuri terapeutice imediate. — Spălătura gastrică sau administrarea orală de bicarbonat de sodiu (soluţie 5%) şi suspensie de cărbune activat după care se provoacă vărsături.

Purgativele saline se administrează per os sau prin sonda gastrică.

Alcoolul etilic poate fi administrat şi oral, sau prin sonda gastrică. Se dă iniţial în soluţie 50% cîte 0,75 ml/Kg şi apoi din 4 în 4 ore, timp de 4—5 zile, cîte 0,5 ml/Kg.

Măsuri terapeutice generale — Reducerea acidozei se face prin bicarbonat de sodiu cîte 4 g (*per os* sau prin sondă gastrică), pînă cînd urina devine alcalină, sau pînă cînd rezerva alcalină se normalizează. În perfuzie i.v. bicarbonatul de sodiu se dă cîte 200—300 ml soluţie molară, de asemenea, pînă la reducerea acidozei sau alcalinizarea urinei.

— Hidratarea şi diureza osmotică prin administrare de lichide per os (pînă la 4 l/24 ore) sau perfuzii i.v.

— Hemodializa sau dializa peritoneală sînt instituite cînd alcoolul etilic nu a fost eficient, sau cînd alcalinizarea nu este posibilă.

— Pentotalul sodic se administrează (100 mg la 6—12 ore) în cazuri cu delir şi convulsii. În acelaşi scop se pot folosi Hidroxizin sau Diazepam (1—2 fiole i.v. lent).

Glucoza hipertonică (50 ml la 15—30 minute) se administrează în edemul cerebral; în subsidiar se adaugă şi puncţia lombară;

Pansament ocluziv ocular şi protecţia globilor oculari, împotriva luminii prea puternice. Pentru nevrita optică este indicat un consult oftalmologic;

Oxigenul şi respiraţia artificială sînt indicate în caz de depresiune sau insuficienţă respiratorie.

Se va evita folosirea lactatului de sodiu ca alcalinizant şi a sulfatului de magneziu (în edemul cerebral), deoarece alterează funcţia renală.

12.3.7.3. INTOXICAŢIA CU FENOLI

Fenolii şi derivaţii lor (creozot, crezoli, gaiacol, hexaclorofen, lizol, menthol, rezorchinol, timol etc.) sînt foarte mult întrebuinţaţi în industria fibrelor sintetice, în cea farmaceutică şi ca pesticide. Imensa majoritate a intoxicaţiilor acute sînt profesionale.

Toxicitate. Doza toxică periculoasă este pentru fenol de 2—5 g. Pentru vaporii care pot fi inhalaţi, doza toxică este de 5 ml/1 m^3.

Baze clinice. Dozele mici produc tulburări digestive (greaţă, vărsături) şi nervoase (astenie, vertije);

Soluţiile concentrate sînt caustice şi produc eczeme ale pielii şi necroze locale;

Dozele mari (peste 5 g) provoacă tulburări digestive, agitaţie, convulsii, comă, tulburări respiratorii şi şoc, care duc repede la moarte; în formele care evoluează mai puţin rapid apar hemoglobinurie şi tulburări hepato-renale.

Tratament. Nu există tratament specific.

Măsuri terapeutice imediate. Per os se dau cantităţi mari de apă, lapte, untdelemn sau albuş de ou, după care se provoacă vărsături.

Spălătura gastrică se face cu ulei vegetal sau suspensie de cărbune, după care pe sonda gastrică se introduc 50 ml ulei de ricin. Există recomandări ca spălătura gastrică să se facă şi cu bicarbonat de sodiu sol. 1‰, cu alcool sau glicerol 20%; în asemenea situaţii, stomacul trebuie golit complet, pentru ca fenolul să nu devină mai uşor rezorbabil;

După uleiul de ricin se dă un purgativ salin per os, sau pe sonda gastrică;

Tegumentele şi mucoasele contaminate se spală cu apă şi săpun sau cu alcool 25%, eter, ulei vegetal sau de ricin, timp de 15 minute; se îndepărtează hainele contaminate;

Conjunctivele şi globii oculari se spală cu apă călduţă sau soluţie fiziologică (o linguriţă rasă de sare la 500—600 ml apă);

Durerile abdominale se combat cu Mialgin, 50—100 mg (1/2 —1 fiolă), repetată la nevoie după 5—6 ore.

Măsuri terapeutice generale. Corectarea acidozei se face cu bicarbonat de sodiu (o linguriţă la un pahar cu apă), dacă bolnavul poate înghiţi, sau cu 1 000 ml soluţie de lactat de sodiu 0,6 M, i.v., pînă cînd urina devine alcalină sau rezerva alcalină din sînge depăşeşte 25 mEq/l. Aceste măsuri se iau cînd debitul urinar este în limite normale.

Suprimarea convulsiilor (rare) se face cu eter sau injecţii i.v. de barbiturice de scurtă durată (Pentothal, soluţie 2,5—5% preparată extemporaneu).

Durerile abdominale mai uşoare se atenuează cu Scobutil, Atropină, Papaverină, iar iritaţia gastrică este combătută cu emoliente, ca albuşul de ou sau laptele.

Antibioterapia de protecţie este obligatorie, în prezenţa de leziuni esofago-gastrice sau cutanate întinse.

Şocul, insuficienţa respiratorie şi comele se tratează după recomandările generale.

Se vor evita spălăturile gastrice, în cazurile cu leziuni esofago-gastrice, mai ales hemoragice.

12.3.7.4. INTOXICAŢIA CU ETILEN-GLICOL (ETANDIOL, GLICOL)

Etilen-glicolul este folosit ca antigel, în industria textilă, a vopselelor etc. Este excitant şi apoi depresiv al sistemului nervos, iar prin transformarea lui în organism în acid oxalic dă leziuni renale. Absorbţia cutanată este foarte slabă.

Toxicitate. Doza minimă letală este de 100 ml. Inhalaţia vaporilor este toxică la o concentratie de 500 ml/m^3.

Baze clinice. În doza de 50—100 ml dă ebrietate, apoi comă şi convulsii; leziunile renale se traduc prin hematurie şi anurie.

Tratament. Antidot. Sărurile de calciu care se combină cu acidul oxalic, formînd oxalatul de calciu, care este netoxic. Prin aceasta, calciul blochează una din verigile patogenice, nefiind decît parţial antidot. Se administrează Calciu gluconic soluţie 10%, 10—20 ml i.v., doză care se repetă la nevoie.

Măsuri terapeutice imediate. După antidot sau în acelaşi timp, se face spălătura gastrică, sau administrarea orală de permanganat de potasiu, soluţie 1/5 000, suspensii de cărbune activat sau apă, urmate de provocarea vărsăturilor.

Purgativ salin pe cale orală sau pe sondă gastrică.

Oxigen şi respiraţie artificială, care sînt necesare în prezenţa fenomenelor asfixice.

Măsuri terapeutice generale. Convulsiile se tratează cu barbiturice injectabile de scurtă durată, Hidroxizin sau Diazepam injectabile.

Se recomandă de asemenea perfuzii cu glucoză izotonică şi soluţie de bicarbonat de sodiu ($14^{0}/_{00}$) în părţi egale, i.v. în cantitate de 2—3 litri în 24 ore.

Dacă este cazul se va face tratamentul insuficienţei renale acute, al colapsului vascular şi al edemului pulmonar acut.

12.3.8. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU ACIZI COROSIVI

Intoxicaţia cu acid sulfuric. Acidul sulfuric (vitriol) este cel mai caustic agent, împreună cu acidul azotic. Este folosit în tehnică, în chimie şi ca ierbicid.

Prin ingestie doza mortală este de 1 g sau 1 ml de acid concentrat. Dacă este diluat la 1% este puţin toxic. Prin inhalaţie doza toxică este de 2 ml/m^3.

Contactul cutanat determină arsuri de grade diferite, de la eriteme la escare. Contactul ocular determină leziuni corneene, care pot duce la pierderea vederii.

Ingestia produce esofagită şi gastrită corozivă, generatoare de hemoragii, perforaţii şi fenomene de hemoliză. Ca urmare poate apare colapsul circulator şi starea de şoc, de asemenea se întîlnesc leziuni gastrice însoţite de tulburări respiratorii.

În intoxicaţiile grave, moartea poate surveni în 30—45 minute; în general ea apare după 18—24 ore prin colaps reversibil. Dacă bolnavul rezistă, apar tulburări electrolitice ca urmare a stenozei cicatriciale a esofagului.

Intoxicaţia cu acid azotic (nitric—Apa tare). Folosit în tehnică şi în industria de îngrăşăminte dă leziuni locale, asemănătoare cu acidul sulfuric.

Doza minimă letală pentru acidul azotic fumans este de 3—5 g şi de 5—10 g pentru acid azotic concentrat. Moartea se produce după 2—36 ore prin colaps circulator.

Simptomele sînt aceleaşi ca şi la acidul sulfuric.

Intoxicaţia cu acid clorhidric. Acidul clorhidric folosit în chimie poate determina leziuni corozive ale mucoaselor.

Doza letală la adult este de 10—15 g HCl concentrat; la copil doza letală este de 4 g. Inhalat sub formă de vapori este sufocant şi coroziv, doza toxică fiind 10 ml/m^3.

Vaporii de HCl produc o iritaţie a conjunctivelor şi prin inhalaţie o iritaţie a căilor aeriene şi în plămîni, traduse prin dispnee, tuse, cianoză şi sufocare.

Ingestia HCl dă o iritaţie a căilor digestive, dar acţiunea corozivă e mai redusă decît la acizii sulfuric şi azotic. Stenozele cicatriciale sînt însă posibile.

Tratamentul intoxicaţiilor acute cu acizi corosivi. Antidot. Substanţa care neutralizează acizii este oxidul de magneziu (Magnesia usta) care se dă în suspensie apoasă de 30—40 g/l apă. Un alt antidot este hidroxidul de aluminiu.

Măsuri terapeutice imediate. —În lipsa antidotului, se administrează per os apă simplă (2 litri), lapte 2 l sau ouă bătute (cel puţin două).

Morfina (5—10 mg) sau Mialgin (50—100 mg) la 4 ore interval, sînt folosite pentru suprimarea durerilor.

Spălarea tegumentelor atinse de acizi; atingerile oculare necesită spălări de 15 minute cu cantităţi mari de apă şi instilaţii de atropină sulfurică 1%, pînă la midriază, după care se cere concursul oftalmologului.

Măsuri terapeutice generale. — Substanţe emoliente (lapte, uleiuri vegetale ouă bătute, unt topit) se dau per os la 1—2 ore în cantităţi mici.

Prednison (cîte un miligram/kg corp) i.m. sau per os timp de 2—3 săptămîni pentru prevenirea sau limitarea stricturilor postcaustice.

Alcaline (Magnesia usta) 2—3 linguriţe pe zi.

Antispastice şi anticolinergice (Atropină, Scobutil, Papaverină) per os, i.m. sau supozitoare pentru suprimarea spasmelor şi a hipersecreţiei.

Hidratarea cu aport caloric şi electrolitic.

Antibioterapie de protecţie.

Tratamentul edemului pulmonar acut, al insuficienţei respiratorii şi al celei circulatorii.

Se va evita spălătura gastrică (pericol de perforaţie şi hemoragie digestivă). Ea se poate lua în discuţie în servicii bine dotate, prin sondă Levin, care se lasă pe loc în leziunile grave.

Nu se alcalinizează cu carbonaţi sau bicarbonaţi (pericol de distensie şi perforaţie gastrică).

Nu se aplică antidot pe tegumente şi conjunctive (reacţie termică care agravează leziunile corozive).

Nu se dă alimentaţie orală înainte de vindecarea leziunilor faringoesogastrice.

12.3.9. INTOXICAŢIA CU ACID FLUORHIDRIC ŞI FLUORURI

În ultimul timp este utilizat în producţia electrolitică a aluminiului şi de mult în operaţiile de deruginire.

Toxicitate. Doza minimă letală este de 0,5—1 g, prin inhalaţie, doza toxică este de 50 ml/m^3.

Baze clinice. Ingestia dă dureri, sialoree, vărsături, diaree sanguinolentă, tulburări neurologice (excitaţia neuromusculară, spasme, trismus, sughiţ), leziuni renale, bradicardie, hipocalcemie (tetanie, convulsii, comă).

Inhalaţia de vapori dă iritaţia căilor aeriene, cianoză, uneori edem pulmonar acut, ulceraţii ale conjunctivelor, septului nazal şi laringelui.

Arsuri cutanate apar după cîteva ore de latenţă. Primele semne sînt paresteziile, apoi durerile cu intensitate progresivă şi necroze extensive, uneori sub un epiderm intact. Dacă soluţiile sînt mai slabe, latenţa este mare, iar leziunile distrofice secundare atingerilor nevrotice apar foarte tardiv.

Tratament. Antidot: Calciu gluconic i.v. (10—20 ml soluţie 10%); se repetă pînă la dispariţia fenomenelor de hipocalcemie.

Măsuri terapeutice imediate. În caz de ingestie, neutralizarea prin alcaline slabe, ca la acizii corosivi. Dacă au fost ingerate fluoruri neutre, se dau per os, lichide bogate în calciu (apă de var, zaharat de calciu, suspensie de cretă 300—500 ml), după care se provoacă vărsături. După golirea stomacului se dă 30 g sulfat de magneziu, 10 g gluconat de calciu şi 20 g Magnezia usta în 250 ml apă, pentru precipitarea fluorurilor în intestin.

În caz de inhalare de vapori se indică repaus absolut 48 ore, oxigen, bronhodilatatoare, la nevoie asistenţă respiratorie.

Arsurile cutanate şi conjunctivale se spală cu jet continuu de apă 15—30 minute, după care se aplică o pastă cu 20% Magnezia usta în doze egale cu xilină 2% în glicerină; se injectează subcutanat gluconat de calciu soluţie

10%, unghiile atinse de acid sînt îndepărtate, după care se aplică pasta cu magnezie.

Măsuri terapeutice generale. Leziunile digestive necesită alimente emoliente (lapte, smîntînă), la 4 ore interval.

Tratamentul şocului, reechilibrarea electrolitică şi antibioterapia de protecţie se aplică în funcţie de necesitate.

Se vor evita: spălăturile gastrice şi aplicarea antidotului chimic pe conjunctive.

12.3.10. INTOXICAŢIA CU ACID OXALIC ŞI OXALAŢI

În tehnică acidul oxalic este folosit pentru deruginire; altădată servea la fabricarea cernelurilor.

Toxicitate. Doza toxică este de peste 3 g. Simptomele clinice se datoresc hipocalcemiei prin blocarea ionului de calciu. Oxalatul de calciu nu este toxic, pe cînd cei de amoniu, de sodiu şi potasiu sînt toxici.

Baze clinice. Ingestia de 5—10 g este urmată de tulburări digestive intense (dureri, arsuri buco-faringiene, vărsături sanguinolente), de tulburări cardiovasculare, dispnee, cianoză şi asfixie. Hipocalcemia se traduce prin tetanie, convulsii şi comă. Tulburările renale apar prin eliminarea oxalaţilor urinari (albuminurie, hematurie şi anurie).

Tratament. Antidot: gluconat de calciu, soluţie 10% i.v. repetat la fiecare oră. Se vor da şi per os gluconat de calciu, carbonat de calciu, lactat de calciu, 30 g în 200 ml apă.

Măsuri imediate: spălătura gastrică cu lapte de magnezie, apă de var sau suspensie de magnezie calcinată; în lipsă se poate da lapte cu albuş de ou bătut după care se provoacă vărsături. Morfina sau Mialginul i.m. se dau pentru suprimarea durerilor.

Măsuri generale: se continuă cu gluconatul de calciu (antidot) şi se caută să se asigure o diureză abundentă (hidratare şi diureză osmotică), alimentaţia cu emoliente (lapte, ulei, albuşuri de ou bătute) se continuă pînă la vindecarea leziunilor digestive.

12.3.11. INTOXICAŢIA CU FORMOL

Aldehida formică este folosită ca fungicid (fumigaţii), în chimia textilelor, a maselor plastice şi a coloranţilor. Este antiseptic şi fixator histologic.

Toxicitatea soluţiei de 40% este mare, doza letală fiind de 10—20 ml. Inhalarea de vapori este toxică la o concentraţie minimă de 5 ml/m^3. Formolul este reductor şi precipită proteinele.

Baze clinice. Ingestia este urmată de dureri, vărsături, diaree, dispnee, şoc şi comă. Forme mai puţin grave pot să se traducă prin perforaţii digestive, edem glotic, hepatonefrită.

Inhalaţia este urmată de tuse, traheobronşită, spasme bronşice, edem pulmonar.

Tegumentele şi mucoasele după atingere cu formol prezintă ulceraţii, dermite, leziuni ale unghiilor. De asemenea sînt posibile arsuri oculare.

Tratament. Nu există antidot. Leziunile digestive răspund mai bine la carbonat de amoniu soluţie 1% în spălături, lapte şi cărbune activat. Celelalte fenomene sînt tratate simptomatic.

12.3.12. INTOXICAȚIILE ACUTE CU ALCALINE COROSIVE

12.3.12.1. INTOXICAȚIA CU HIDRAȚI ALCALINI

Intoxicațiile acute cu *sodă caustică* sau *potasă caustică* ingerate accidental sau voluntar (destul de răspîndite) sînt foarte grave, atît în stadiile lor acute, cît și prin sechelele esofago-gastrice.

Toxicitate. Doza letală este între 10 și 20 g. Prin acțiunea toxicului se produce o necroză a țesuturilor atinse în general prin alcaloză și grave tulburări hidroelectrolitice.

Baze clinice. Leziunile tubului digestiv sînt arsuri bucale, esofagiene și gastrice. Durerea este insuportabilă în timpul deglutiției care crește în primele 3—4 zile și care persistă cîteva săptămîni.

Alte manifestări digestive sînt salivația, „vărsături dureroase“ și sanghinolente, disfagia și colicele abdominale. Hemoragiile digestive și perforațiile apar mai ales în săptămîna a 3-a.

Aparatul respirator poate fi lezat, producîndu-se edem laringian, afonie, tuse hemoptoică, uneori edem pulmonar acut și asfixie.

Manifestări oculare caracteristice sînt iritația conjunctivelor, blefarospasm, chemosis, ulcerații, necroze corneene, perforația globului ocular, infecții secundare etc.

Manifestările renale sînt mai tardive reprezentate de albuminurie, oligurie și rareori anurie.

Datele de laborator constau în leucocitoză (16 000/ml) în prima perioadă, anemie secundară și VSH crescut.

Evoluție și prognostic. Bolnavul poate deceda în perioada inițială, prin colaps, agitație și comă. Disfagia poate persista 1—2 luni, hemoragiile și perforațiile digestive pot fi precoce, sau apar după cîteva săptămîni.

Complicații grave sînt stenozele esofagiene sau gastrice care pot fi o cauză tardivă a morții.

Tratament. Antidot. Acid acetic diluat 5%, sucuri de fructe, citronadă 2 litri pentru 30 g de substanță bazică ingerată. În cazul ingestiei de fosfați se administrează calciu gluconic soluție 10% (5—10 ml i.v.).

Măsuri terapeutice imediate: Lichide abundente (2 l de apă sau lapte care inactivează 30 g bază corosivă). După aceasta se provoacă vărsături.

Sucurile de fructe, oțetul diluat sau citronada de asemenea pot neutraliza alcalinele ingerate.

Tegumentele și globii oculari se spală cu apă (15 minute) apoi cu soluție fiziologică (60 minute).

Durerile sînt suprimate prin Morfină i.m. (5—10 mg) sau Mialgin (50—100 mg), la 4 ore interval.

Măsuri terapeutice generale: — Emolientele per os (lapte, ulei vegetal, ouă bătute) se dau la interval de 1—2 ore dacă bolnavul poate să înghită.

Prednisonul sau Supercortisolul se administrează per os, sau i.m. (0,5—1 mg/kg) cca 3 săptămîni, pentru a preveni în măsura posibilului stenozele postcaustice.

Vitamina A (300 000 unități pe zi) se administrează cu emolientele, sau parenteral.

Alcalinele per os (Magnezia usta, hidroxid de aluminiu, calciu carbonic), în doze de 2—3 linguriţe pe zi pot împiedica acţiunea iritantă a acidului clorhidric gastric.

Antispasticele (Atropina, Scobutil, Papaverină) combat durerile şi hipersecreţia.

Măsurile generale privesc insuficienţa respiratorie acută, renală acută, tulburările electrolitice ca şi infecţiile posibile după ulceraţii caustice.

Se vor evita: spălătura gastrică (pericol de perforaţie şi hemoragii digestive), ca şi intervenţia chirurgicală în primele 24—48 ore.

12.3.12.2. INTOXICAŢIA CU AMONIAC

Soluţia apoasă de amoniac este folosită în îngrăşămintele chimice şi în textile.

Toxicitate. Doza letală este de 10 ml soluţie. Leziunile digestive şi respiratorii au o tendinţă stenozantă tardivă.

Baze clinice. Leziunile cutanate sînt arsuri de diferite grade şi necroză moale dureroasă.

Leziunile oculare sînt reprezentate de conjunctivite, cheratite, cataracte secundare, atrofie retiniană.

Leziunile respiratorii dau sufocaţii prin laringospasm, dispnee astmatiformă, edem pulmonar acut şi stenoze bronşice.

Leziunile digestive se traduc prin dureri, vărsături şi hemoragii sau perforaţii gastroesofagiene; uneori apare o hepatită toxică.

Tratament. Antidot: Acidul acetic diluat 5%, sau acizii organici din sucuri de fructe, care dau cu hidroxidul de amoniu (amoniac în soluţie) săruri netoxice.

Măsuri terapeutice. Intoxicaţia prin inhalare necesită oxigen pe sondă nazofaringiană, pentru evitarea laringospasmului; dacă totuşi acesta se produce se recomandă traheotomia şi respiraţia artificială.

Intoxicaţia prin ingestie necesită aceleaşi măsuri ca la intoxicaţia cu alcaline corosive.

Măsurile terapeutice generale se adresează edemului pulmonar acut, infecţiilor secundare (antibioterapie); în general se aplică măsurile arătate la alcalinele caustice.

12.3.13. INTOXICAŢIILE ACUTE CU METALE ŞI DERIVAŢII ACESTORA

12.3.13.1. INTOXICAŢIA CU MERCUR

Cel mai des în intoxicaţii intră în discuţie biclorura de mercur (sublimatul) şi compuşii organomercuriali — fungicizi.

Toxicitate. Pentru sublimat doza minimă letală este de 0,15—0,30 g iar pentru calomel 10 g. Substanţele menţionate sînt toxice protoplasmatice, care realizează în principal o tubulonecroză renală cu oligoanurie.

Baze clinice. În stadiul iniţial, după ingerarea sublimatului apar arsuri caustice bucofaringiene, hipersalivaţie, gust metalic, arsuri retrosternale şi epigastrice, colici abdominale, vărsături şi diaree sanguinolente, tenesme rectale.

În stadiul al 2-lea (6—20 ore) se extind arsurile caustice şi apare stomatita mercurială; gastrita şi enterocolita mercurială provoacă dureri atroce, vărsături şi diaree cu o considerabilă deshidratare şi pierdere de electroliţi; hipotensiunea arterială, tahicardia şi colapsul sînt o consecinţă a acestor tulburări.

În stadiul al 3-lea (a 2—5 zi) apare anuria. Azotemia poate ajunge pînă la 12 g‰. În acelaşi timp apar agitaţie, cefalee atroce, obnubilare şi comă.

Examenele de laborator arată tulburări electrolitice mari (hipocloremie, hiperkaliemie, hipocalcemie şi scăderea rezervei alcaline).

Evoluţie. Formele foarte grave duc la moarte în 24 ore prin colaps, sau prin insuficienţă renală acută în 8—14 zile. În formele uşoare, tulburările digestive sînt mai atenuate, iar diureza se reinstalează precoce. Vindecarea după dializă se obţine în 70% din cazuri.

Tratament. Antidot: Dimercaptopropanolul (BAL) formează cu mercurul compuşi solubili netoxici; se administrează la început 200 mg apoi din 6 în 6 ore cîte 200 mg în primele 24 ore în injecţii intramusculare. Antidotul, în funcţie de caz se administrează timp de 5—10 zile.

Măsuri terapeutice generale. Pe primul plan se aplică tratamentul insuficienţei circulatorii şi tulburărilor electrolitice. Se combat de asemenea durerea şi tenesmele, iar pentru infecţii secundare se instituie antibioterapia de protecţie. În insuficienţa renală acută se aplică hemodializa.

12.3.13.2. INTOXICAŢIA CU ARSEN

Produsele arsenicale sînt răspîndite în agricultură şi industrie şi mai puţin în medicină.

Cele mai frecvente intoxicaţii sînt cu anhidrida arsenioasă (şoricioaică) şi arseniaţii folosiţi ca insecticide, ierbicide etc.

Toxicitate. Pentru anhidrida arsenioasă doza minimă letală este de 0,12—0,15 g. Arseniaţii însă sînt mult mai toxici.

Baze clinice. Forma supraacută apare rapid cu aspect holeriform, cu vărsături, diaree sanguinolentă, colaps şi exitus în cîteva ore.

Forma acută, cu dureri abdominale, vărsături şi diaree, apare după 1—2 ore de la absorbţie. Vărsăturile au miros de usturoi. Tensiunea arterială coboară şi pot apare lipotimii sau colaps. Uneori pe tegumente apare un rash scarlatiniform şi febră. După 2—3 zile se instalează hepato-nefrita, oligurie, albuminurie, hepatomegalie moderată cu icter, hemoragii, azotemie şi deces în 4—10 zile.

Forma subacută se manifestă cu vărsături, uneori lipotimii ce apar după un scurt episod asemănător cu o intoxicaţie alimentară, polinevrită şi hepato-nefrită asemănătoare formei precedente. Netratată această formă are un sfîrşit letal.

Tratament. Antidot: Dimercaptopropanolul (BAL) formează cu arsenicul produşi netoxici. Se administrează 3 mg/kg la 6 ore, cura durează 5—6 zile. Antidotul influenţează toate simptomele, cu excepţia polinevritelor. Produsul facilitează eliminarea urinară a arsenicului. De altfel durata administrării poate fi stabilită cu ajutorul arsenemiei.

Măsuri terapeutice imediate. Spălătura gastrică se face cu 2—3 litri apă, după care se dă un pahar cu lapte, sau hidroxid feric coloidal, sau tiosulfat de sodiu, sau BAL.

Dacă nu se poate face spălătura gastrică, se dau lichidele menţionate şi apoi se provoacă vărsături.

Se administrează apoi un purgativ salin pe sondă gastrică sau per os. Durerile abdominale se combat cu Mialgin sau Morfină. Aceste medicamente pot fi înlocuite cu Clordelazin.

Măsuri terapeutice generale. Se fac perfuzii de glucoză 5% şi ser clorurat fiziologic, pentru reechilibrarea electrolitică. Dacă apare colapsul, se aplică măsurile generale adecvate. Aceleaşi recomandări sînt valabile pentru tratamentul insuficienţei hepatice şi renale.

12.3.13.3. INTOXICAŢIA CU PLUMB

Plumbul are multiple utilizări în industrie şi tehnică. Intoxicaţiile pot fi acute, prin ingestie, sau ca urmare a unui fenomen cumulativ prin absorbţie zilnică a cîtorva miligrame de plumb.

Baze clinice. După ingestia cîtorva decigrame de plumb domină tulburările digestive, arsuri buco-faringiene, vărsături, colici abdominale şi diaree.

Forma acută este caracterizată de agravarea progresivă a manifestărilor menţionate şi evoluţia către nefrita toxică anurică.

Forma subacută apare ca rezultat al acumulării toxice. În afară de lizereul gingival caracteristic se instalează cu caracter dominant, atingerea renală (albuminurie, oligurie, cilindrurie, azotemie).

Colicile saturnine pot apare mai frecvent decît encefalopatia saturnină, care este destul de rară.

Examenele de laborator evidenţiază granulaţiile bazofile în hematii (hemoglobinoză A_2), plumbemia crescută (normal 30—50 γ%) şi plumburia peste 200 γ% (normal 60—80 γ%), ca şi prezenţa acidului delta amino levulinic în urină (peste 200 microgr. pe 24 de ore).

12.3.13.4. INTOXICAŢIA PRIN INHALARE DE TERAETIL DE PLUMB

Forma uşoară se întîlneşte mai frecvent. Ea este caracterizată prin insomnie (semn important), tulburări digestive, hipotensiune, hipotermie, cefalee şi stări lipotimice. Fenomenele se remit după scoaterea bolnavului din mediul toxic.

Forma gravă este mai durabilă (cîteva zile) şi în cursul ei apar tulburări neuro-psihice: stări confuzive, onirice, tremurături, mioclonii, mişcări coreiforme, uneori cu tendinţa la comă şi colaps.

Tratament, Antidot: E.D.T.A. calcic formează cu plumbul compuşi netoxici, care pot fi eliminaţi. Se administrează i.v. un gram pe zi timp de 5 zile; în funcţie de probele biologice, aceste cure se reiau la 2 săptămîni. Dacă bolnavul este supus unei expuneri profesionale la plumb, se administrează E.D.T.A. per os, un gram pe zi.

B.A.L. dă rezultate, mai ales în encefalopatia saturnină la copil.

Penicilamina a fost recomandată ca agent chelator, dar este în general mai puţin folosită.

Citratul de sodiu şi *fosfatul disodic* i.v. pot produce scăderea plumbemiei.

Măsuri terapeutice imediate. Spălătură gastrică cu sulfat de sodiu sau de magneziu 1%. După evacuarea spălăturii, se lasă în stomac 15—30 g sulfat de sodiu sau magneziu, care pot da compuşi de plumb insolubil. Dacă spălătura gastrică nu e posibilă se administrează per os sulfat de sodiu sau de magneziu (300—400 ml din soluţia 1%), în mod repetat, provocîndu-se vărsături de fiecare dată.

Calciu gluconic în soluţie de 10% i.v. la 4—6 ore, deplasează plumbul din combinaţiile tisulare şi poate atenua simptomele.

Fenomenele neuro-psihice necesită barbiturice. Fenomenele digestive şi dureroase necesită Atropină 1—3 mg; Scobutil compus 1—2 fiole; Mialgin 50—100 mg; Papaverină 16—20 ctg. pe zi.

Măsuri terapeutice generale. Tulburările electrolitice se corectează cu soluţii izotonice de clorură de sodiu şi glucoză. Regimul alimentar, în raport cu toleranţa şi gradul tulburărilor digestive, va fi bogat în calciu şi vitamine din grupul B.

Se vor evita: E.D.T.A. trisodic care produce hipocalcemie, opiaceele şi cloralul hidrat.

12.3.13.5. INTOXICAŢIA CU CADMIU

Compuşii cadmiului sînt folosiţi în metalurgie, galvanoplastie şi la acumulatori. Intoxicaţia este de cele mai multe ori accidentală, prin inhalaţie de pulberi conţinînd cadmiu.

Baze clinice. Inhalaţia produce dispnee, tendinţa la edem pulmonar acut, iar absorbţia masivă se însoţeşte de salivaţie, gastralgii, diaree, leziuni renale, şi hepatice, trombopenie.

Tratament. Antidot. Se administrează E.D.T.A. calcic cu acţiune chelatoare, formînd cu cadmiul compuşi netoxici, care se elimină prin urină. Dozele folosite sînt de 0,5 g la 2 ore per os, sau i.v., cînd calea orală nu poate fi folosită.

În intoxicaţia prin inhalare, după scoaterea bolnavului din mediul toxic se combate edemul pulmonar acut.

În intoxicaţia prin ingestie se face spălătura gastrică cu cărbune activat, sau se administrează apă simplă ori lapte, după care se provoacă vărsătura. După aceasta se dau purgative saline per os, sau pe sonda gastrică.

Măsuri terapeutice generale. Codeina pentru calmarea tusei şi durerilor toracice după inhalaţia toxică. Lapte, ouă bătute din 4 în 4 ore în ingestie. Se continuă medicaţia chelatoare încă 1—2 săptămîni. Antibioterapie de protecţie, după inhalarea de toxic.

— Măsuri adecvate pentru insuficienţa respiratorie acută, oligoanuria, insuficienţa hepatică şi tulburările hidroelectrolitice.

Se va evita dimercaptopropanolul, care formează cu cadmiul un complex solubil.

12.3.13.6. INTOXICAŢIA CU TALIU

Sărurile de taliu sînt folosite în industria vopselelor, a sticlei, în compoziţia depilatoarelor şi în raticide.

Baze clinice. După o perioadă de latenţă (ore — 4 zile) apar tulburări digestive (sete, vărsături, colici abdominale, constipaţie, stomatită).

După 3—7 zile apar algii la extremităţi, atingerea nervilor cranieni, mai ales oculari şi tulburări psihice. De asemenea, sînt caracteristice glosita, retracţia abdominală şi tahicardia.

După 10 zile apare pigmentaţia pielii capului, areflexia şi atrofia musculară.

După 14 zile se constituie o alopecie totală. Fanerele sînt alterate şi este posibilă moartea, cu fenomene de paralizie vagală.

Tratament. Antidot. Dimercaptopropanolul fixează toxicul; alţi toxicologi preferă *E.D.T.A. calcic.* Rezultatele terapeutice depind în bună măsură de doza şi de momentul intervenţiei, ceea ce explică unele divergenţe de păreri. Tot ca antidot au fost propuse *iodura de potasiu* sau *de sodiu*, care ar produce o iodură de taliu insolubilă. Ca antidot fiziologic se recomandă şi *pilocarpina.*

Măsuri terapeutice imediate. — Spălătura gastrică cu soluţie de iodură de potasiu 1% sau cu suspensie de cărbune activat, apă simplă, sau lapte. Cînd spălătura nu este posibilă, administrarea per os a soluţiilor menţionate şi provocarea de vărsături. — Purgativ salin sau ulei de ricin care se repetă după 10 ore. — Clisma înaltă cu apă călduţă, care se repetă după 12 ore. — Spălarea tegumentelor cu apă şi săpun.

Măsuri terapeutice generale. — Tiosulfat de sodiu soluţia 10% (10 ml i.v.), sau clorură de potasiu 3—5 g/zi per os.

Iodură de Na 0,3—1 g i.v. timp de cîteva zile.

Algiile se combat cu mialgin 50—150 mg/24 ore.

Dacă apar tremurături: Fenitoin, Romparkin.

Se aplică măsurile adecvate pentru insuficienţa respiratorie şi circulatorie acută pentru combaterea anuriei, a hipotermiei şi a dezechilibrului hidroelectrolitic.

12.3.14. INTOXICAŢIILE ACUTE CU SOLVENŢI ORGANICI — SOLVENŢI CLORAŢI

12.3.14.1. INTOXICAŢIA CU TRICLORETILEN

Tricloretilenul este folosit ca degresant, ca insecticid în gospodărie şi ca anestezic. Poate fi ingerat, sau inhalat, avînd efecte grave la alcoolici şi taraţi.

Baze clinice. După inhalaţie apar somnolenţă, anastezie şi eventual comă cu depresiunea respiratorie.

După ingestie urmează o fază de latenţă, după care pot apărea coma, tulburări respiratorii, aritmii şi chiar stop cardiac.

Tratament. Se face aspiraţia gastrică după intubaţie, în caz de comă.

Colapsul se tratează cu soluţii macromoleculare, insuficienţa respiratorie cu hiperventilaţie iar la tulburările de ritm se administrează xilină, ajmalină şi la nevoie se recurge la şocul electric şi masajul cardiac.

Se va evita folosirea în colaps a aminelor presoare care pot provoca fibrilaţie.

12.3.14.2. INTOXICAŢIA CU TETRACLORURĂ DE CARBON

Substanţa este folosită ca solvent organic şi ca insecticid fumigen. Este un lichid volatil, toxic pentru rinichi, ficat şi sistemul nervos.

Baze clinice. — În doze mari (inhalaţie, ingestie) apar coma cu apnee şi colaps, tulburări digestive şi anurie care persistă şi la ieşirea din comă.

În doze moderate, primul semn clinic este anuria, după care apar tulburări digestive, edem pulmonar acut, sau edem cerebro-meningeal. Evoluţia în această stare este bună şi neurmată de sechele.

Tratament. Antidot: Nu există antidot specific.

Măsuri terapeutice imediate: 1) Respiraţie artificială. 2) Îndepărtarea îmbrăcămintei contaminate. 3) Spălătură gastrică, sau provocarea de vărsături, după care se dă un purgativ salin.

Măsuri terapeutice generale. 1) Perfuzii cu glucoză 5% pentru menţinerea tensiunii arteriale. 2) Hidratare orală sau intravenoasă (2—4 litri lichide/24 ore). 3) Administrare susţinută de hidraţi de carbon (per os sau i.v.) pentru protecţia celulei hepatice. 4) Repaus la pat şi observaţie cel puţin 10 zile.

Se vor evita: — Administrarea de aminopresoare care pot precipita fibrilaţia ventriculară, grăsimile şi alcoolul care favorizează absorbţia toxicului şi clorura de sodiu care contribuie la apariţia anuriei.

12.3.14.3. INTOXICAŢIA CU SULFURĂ DE CARBON

Această substanţă este folosită ca solvent lipidic, insecticid fumigen şi la fabricarea mătasei artificiale.

Toxicitate. Doza toxică prin inhalare este de 10 ml pe m^3, iar per os doza letală este de 1 g.

Baze clinice. Intoxicaţia prin inhalare se caracterizează prin cefalee, somnolenţă, astenie, excitaţie psihică, delir acut, halucinaţii, convulsii, pierderea cunoştinţei.

Alteori fenomenele neuro-psihice sînt mai discrete şi însoţite de tulburări digestive.

Intoxicaţia prin ingerare este rară şi se caracterizează prin dureri gastrice, diaree, hematemeză. Urina şi fecalele au miros de varză stricată. Cazurile grave ajung la comă şi exitus prin paralizie respiratorie.

Tratament. Antidot. Nu există antidot specific.

Măsuri terapeutice imediate. La cei care au inhalat sulfură de carbon, este necesară scoaterea din mediul toxic, administrarea de oxigen şi mai ales hiperventilaţia pentru a grăbi eliminarea toxicului.

În intoxicaţia prin ingestie se va face spălătura gastrică cu apă caldă, sau cu suspensie de cărbune activat. Ingestia de apă călduţă şi suspensie de cărbune activat, dacă spălătura gastrică nu e posibilă. Purgativ salin după golirea stomacului. Cantităţi mari de vitamina B_1.

Măsuri terapeutice generale. — Se face tratamentul simptomatic al marilor tulburări respiratorii sau circulatorii. Se administrează barbiturice cu durata scurtă de acţiune, în doze moderate şi numai în convulsii severe.

12.3.14.4. INTOXICAŢIA CU BROMURĂ DE METIL

Este un lichid folosit la extinctoare şi ca insecticid. Toxicitatea sa este considerabilă (doza letală cîteva grame). Are o influenţă deosebită asupra sistemului nervos.

Baze clinice. După o latenţă de 2—24 de ore de la inhalaţie sau ingestia substanţei, apar cefalee, greţuri, tulburări de comportare (agitaţie, disartrie), neurologice (mioclonii, convulsii), edem pulmonar acut şi comă. Sechelele neurologice (tremurături) sînt foarte durabile.

Tratament. Tegumentele şi îmbrăcămintea se spală cu apă şi săpun sau detergenţi. Ochii se spală cu colir neutru. Tratamentul este simptomatic: respiraţie asistată, alcalinizare, Vit. B_6 în doze mari. În caz de convulsii se administrează Diazepam injectabil.

12.3.14.5. INTOXICAŢIA CU CLORURĂ DE METIL

Substanţa este folosită în industria frigiderelor. Intoxicaţia poate fi profesională sau accidentală.

Baze clinice. După o perioadă de latenţă de 1/2—48 ore poate apărea o *intoxicatie uşoară* (stare ebrioasă pasageră), sau o *intoxicaţie severă* (stare ebrioasă, vărsături, somnolenţă, sindrom cerebelos, diplopie şi edem pulmonar acut) în stările grave pot apărea nevrită optică, convulsii, delir şi comă.

Tratament. Bolnavul se scoate din mediul toxic, se spală tegumentele cu apă şi săpun şi se administrează Adrenalină subcutanat (0,3 ml din soluţie 1:1 000), pentru combaterea spasmului bronşic. Pentru convulsii se dă Diazepam i.v. Se aplică manevrele de terapie intensivă în caz de nevoie.

Se evită administrarea de alcool şi excesul de lichide, pentru a se evita edemul pulmonar acut.

12.3.14.6. INTOXICAŢIA CU ACETONĂ

Acetona este un solvent foarte răspîndit în industrie şi în case şi destul de puţin toxică. Intoxicaţiile sînt relativ rare.

De obicei apare cefaleea, starea ebrioasă, somnolenţa, iar în doze mai mari (zeci de grame) colaps şi comă.

Tratament. Spălătura gastrică cu apă, sau cu suspensie de cărbune activat, sau administrarea de lichide şi provocarea de vărsături preced purgativul salin. În raport cu fenomenele generale se aplică măsuri adecvate de terapie intensivă (insuficienţă respiratorie, colaps, comă).

12.3.14.7. INTOXICAŢIA CU BENZEN

Benzenul este folosit ca solvent al grăsimilor şi cauciucului, în industriile de coloranţi, mase plastice şi pesticide.

Baze clinice. Tulburările nervoase şi psihice sînt dominante: cefalee, ameţeli, euforie, delir, convulsii, areflexie. Uneori apare o comă sau stop cardiac. În formele subacute de intoxicaţie apar ameţeli, stare ebrioasă, palpitaţii şi euforie.

Tratament. Dacă intoxicaţia s-a produs prin inhalare, se administrează oxigen şi se practică respiraţia artificială, pentru a combate depresiunea respiratorie.

Dacă intoxicaţia s-a produs prin ingestie, se fac spălături gastrice. Intoxicatul este aşezat în poziţie Trendelenburg şi în decubit lateral sau ventral, pentru a împiedica aspiraţia benzenului în căile respiratorii. Se dă de asemenea, 150 ml ulei de parafină şi un purgativ salin (sulfat de sodiu).

Bolnavul este reţinut în repaus la pat pînă la remiterea eventualelor tulburări respiratorii. Sînt utile de asenenea perfuziile cu soluţii glucozate 5% sau 10% (1 500—2 000 ml/24 ore).

În raport cu manifestările clinice se aplică măsurile de terapie intensivă, adecvate.

Se va evita provocarea de vărsături care pot facilita pătrunderea de benzen în căile respiratorii. Nu se administrează Adrenalina sau Noradrenalina care pot determina o fibrilaţie ventriculară. Se evită de asemenea, efortul, care poate precipita o insuficienţă cardiacă.

12.3.15. INTOXICAŢIILE ACUTE CU SUBSTANŢE METHEMOGLOBINIZANTE (METHEMOGLOBINEMII TOXICE)

În acest grup de substanţe variate ca folosinţă şi compoziţie intră oxidanţi puternici care activează hemoglobina împiedicînd transportul O_2.

12.3.15.1. INTOXICAŢIA CU ANILINĂ

Anilina insolubilă şi sărurile de anilină solubile în apă sînt folosite în chimia organică, mai ales în industria de coloranţi.

Toxicitate. Concentraţia letală în aer este de 150 ml/m^3, iar concentraţia maximă admisibilă în aer este 5 ml/m^3. Derivaţii anilinici sînt foarte toxici prin inhalaţie de vapori, sau ingestie de anilină lichidă; o cantitate de cîteva decigrame prin absorbţie cutanată, este de asemenea periculoasă. Acţiunea toxică este methemoglobinizantă şi uşor hemolizantă.

Baze clinice. Semnele de *methemoglobinemie* sînt cianoza, dispneea, cefaleea şi creşterea methemoglobinemiei (determinare fotometrică).

Cantităţile reduse şi repetate produc tulburări digestive, cefalee, astenie. Se citează de asemenea şi cazuri şi hepatonefrită. Se discută asupra posibilităţii ca anilina şi derivaţii săi să producă papiloame şi cancere de vezică.

Tulburările cutanate pot consta din manifestări iritative sau eczeme alergice.

Tratament. Antidot: Albastrul de metilen, albastrul de toluidină, ascorbatul de sodiu sau *vit. C* pot transforma methemoglobina în hemoglobină normală. Se administrează i.v. albastru de metilen 10—20 ml din soluţia 1%.

Măsuri terapeutice imediate. — Tegumentele se spală cu apă şi săpun timp de 10—15 minute.

— Spălătură gastrică sau administrarea perorală de permanganat de sodiu soluţie 1/5 000, sau de suspensie ue cărbune activat, după care se provoacă vărsături.

— Purgativ salin pe cale orală sau pe sondă gastrică.

— Albastrul de metilen poate fi dizolvat şi în soluţia de sulfat de sodiu 1,8% sau poate fi înlocuit cu albastrul de toluidină; ascorbatul de sodiu poate fi înlocuit la nevoie cu Vitamina C 1 g i.v. la 2—4 ore.

— Oxigenul 100% prin sondă nasofaringiană, sau mască, se aplică în cazurile cînd este prezentă hipoxia.

Măsuri generale. Aceste măsuri care privesc mai mult terapia intensivă se aplică după indicaţiile generale neavînd particularităţi impuse de natura toxicului.

12.3.15.2. INTOXICAŢIA CU NITROBENZEN

Derivaţii de nitrobenzen sînt folosiţi în industria chimică.

Toxicitatea rezultă din acţiunea methemoglobinizantă şi hemolitică a acestor produşi.

Tratamentul este asemănător cu acela de la produşii de anilină cu specificaţiile următoare: acţiunea antidoturilor este mai puţin eficientă, iar hemoliza determinată de toxic necesită uneori transfuzii de sînge.

12.3.15.3. INTOXICAŢIA CU NITRIŢI

Aceşti compuşi au o acţiune methemoglobinizantă şi în acelaşi timp vasodilatatoare unii rapidă şi de scurtă durată ((Nitroglicerină, Nitrit de amil), alţii o acţiune prelungită (nitrat de isosorbid, Hexanitrat de manitol etc.).

Baze clinice. În doze moderate dau vasodilataţie, cefalee, greaţă, hipotensiune, iar în doze mari: colaps, depresiune respiratorie şi moarte subită.

Tratament. Antidot. Nu există antidot specific. Totuşi se foloseşte albastrul de metilen (ca la Anilină).

Măsuri terapeutice imediate — Spălătură gastrică cu apă, suspensie de cărbune activat, sau cu permanganat de potasiu soluţie 1/5 000, dacă intoxicaţia este consecutivă ingestiei.

— Purgativ salin per os, sau prin sondă gastrică.

Hipotensiunea arterială se combate cu Adrenalină 1 ml soluţie 1/5 000 s.c. repetîndu-se la 15—30 minute. De asemenea se poate administra Norartrinal (o fiolă $4^0/_{00}$ sau două fiole $2^0/_{00}$) diluate într-un litru soluţie glucozată 20% în perfuzie, cu debitul necesitat de ridicarea tensiunii peste 90 mmHg.
— Oxigenoterapie la nevoie.

Măsuri terapeutice generale. Sîngerarea şi transfuzia la braţe opuse se practică în methemoglobinemiile moderate şi exsanguinotransfuzia cînd methemoglobinemia depăşeşte 60%.

12.3.15.4. INTOXICAŢIA CU ANILIDE MEDICAMENTOASE (FENACETINA, PARACETAMOL, FENICARBAZIDA, ACETANILIDĂ)

Aceste substanţe folosite în tratamentul durerilor sînt adesea asociate cu acidul acetilsalicilic şi cu cofeina.

Toxicitate. Doza toxică este de minimum 1,50 g la adult şi 0,50 g la copil.

Baze clinice. În intoxicaţia acută apar tulburări digestive, mai ales dureri, cefalee, acufene, cianoză, tulburări respiratorii, convulsii, hipotermie şi colaps. În cazurile grave poate apărea coma.

Tratament. Nu există antidot specific. Se face spălătură gastrică sau se dă purgativ salin în intoxicaţia recentă. Cînd este prezentă methemoglobinemia, se administrează i.v. albastru de metilen (10—20 ml i.v. din soluţia 1%), acid ascorbic 1 g i.v., în doze repetate, dacă bolnavii nu au antecedente hemolitice. Dacă fenomenele hemolitice sînt intense se recomandă exsanguinotransfuzia, oxigenoterapia şi la nevoie respiraţia artificială. Se poate de asemenea folosi diureza osmotică cu o soluţie glucozată 25—30% i.v.

Sonda endocavitară sub perfuzie de EDTA se poate aplica într-un serviciu de reanimare cardiologică.

Stopul cardiac necesită şoc electric, masaj cardiac extern.

Se evită analepticele bulbare care pot declanşa convulsii. Se urmăreşte tensiunea arterială existînd riscul colapsului şi al fenomenelor de insuficienţă cardiacă.

Se evită de asemenea, sărurile de calciu, efedrina, adrenalina şi ionii de potasiu la începutul intoxicaţiei.

12.3.16. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU ANTIBIOTICE ŞI SULFAMIDE

Aceste substanţe, pe lîngă reacţii adverse de natură alergică, au o toxicitate proprie determinînd accidente variate.

Baze clinice. Tulburări digestive. Clortetraciclina, Etionamida, PAS, Sulfatiazolul şi Nitrofuranul, în doze mari, produc inapetenţă, greţuri şi vărsături, dureri abdominale şi diaree. *Leziuni hepatice* de grade diferite (hepatomegalii — distrofia galbenă acută), cu icter şi alterarea stării generale pot surveni după Tetraciclină i.v. în doze mari, Izoniazidă, Sulfone, Novobiocină. Un loc special în tulburările digestive îl au tetraciclinele cu dată de expirare depăşită, care chiar în doze moderate pot da tulburări grave.

Leziuni renale. Numeroase antibiotice dau nefropatii de gravităţi diferite care pot ajunge pînă la anurie. Menţionăm în această direcţie: Streptomicina, Polimixina, Colistina, Amfotericina, Kanamicina, Gentamicina. Sulfamidele pot da colici renale prin precipitarea cristalelor de sulfamide în tubi.

Manifestări sanguine. Anemii hemolitice se pot produce după Nitrofuran, Penicilina G; anemii aplastice după Cloramfenicol şi Sulfamide; leucopenii şi rareori agranulocitoză apar după Sulfamide, Meticilină, Griseofulvină; hipotrombinemii au fost observate după PAS, Cloramfenicol.

Manifestări neurologice. Tulburări ale auzului apar după Streptomicină, Neomicină, Kanamicină.

Nevrite optice apar după Cicloserină, Cloramfenicol, Polimixină. Tulburări psihice apar după cicloserină, izoniazidă, polimixină, penicilina G în doze foarte mari (excitaţie cu convulsii, sau stări depresive şi psihoze toxice).

Tratament. Nu există antidot.

Măsuri terapeutice imediate. — Spălătură gastrică, ori administrarea per os de cantităţi mari de apă, sau suspensie de cărbune activat. Se preferă permanganatul de potasiu soluţie 1/5 000, după care se provoacă vărsături.

— Administrare de purgativ salin sau 30 ml de ulei de ricină.

Măsuri terapeutice generale. — Diureză osmotică prin cantităţi mari de lichide (4—5 litri) sau soluţii concentrate de glucoză.

— În şocurile anafilactice (Penicilină) se administrează Adrenalină, Hemisuccinat de hidrocortizon şi un bronhodilatator (Isuprel, Alupent).

În tulburările digestive grave cu diaree acute sînt necesare hidratarea parenterală, sare şi vitamine din grupa B.

În tulburările urinare (mai ales în intoxicaţiile cu sulfamide) se face alcanizarea cu Bicarbonat de sodiu.

Se evită asociaţia sulfamidelor cu morfină sau cu piramidon.

12.3.17. INTOXICAŢIA CU DIGITALICE

Intoxicaţiile cu digitalice pot fi accidentale, sau în scop de suicid.

Toxicitate. Este o mare deosebire între reacţia la digitalice a cordului sănătos şi a celui bolnav. În timp ce la sănătos doza minimă letală este de 5 mg digitalină, la cardiacii decompensaţi tulburările pot începe la 0,25 mg, iar o doză unică de un mg poate fi mortală.

Baze clinice. Ingestia de digitalice poate da după o latenţă de cîteva ore tulburări digestive: anorexie, greaţă, vărsături, tulburări neuromusculare; cefalee, astenie intensă, mialgii, vertij, scăderea auzului; se citează de asemenea vederea colorată în galben sau în verde. Tulburările psihice sînt reprezentate de somnolenţă, agitaţie, stări confuze, sau chiar o psihoză acută.

Tulburările cardiovasculare sînt frecvent întîlntie: bradicardie, hipotensiune arterială, deprimarea ST, lărgirea PR, bloc atrioventricular, extrasistole ventriculare, ritm bigeminat, tahicardie ventriculară şi mai rar fibrilaţie ventriculară sau stop cardiac.

Hiperkaliemia, uneori peste 7 mEq/l este uneori prezentă.

Evoluţie. Mersul spre remisiune este anunţat de regularizarea ritmului cardiac şi de poliurie. Bradicardia durează 2—3 săptămîni. Mortalitatea este de aproximativ 10%.

Tratament. Antidot. Nu există un antidot specific. Dintre substanţele care pot reduce fenomenele grave ale intoxicaţiei digitalice sînt menţionate: procainamida, chinidina, hidantoina, în ultimul timp propranololul.

Măsuri terapeutice. Spălătura gastrică cu apă călduță suspensie de cărbune sau lapte. Dacă spălătura nu este posibilă se administrează lichidele de mai sus per os și se provoacă vărsături.

Se recomandă repaus absolut, cu interzicerea oricărei mișcări.

Emetiral supozitoare pot fi utile pentru tulburările gastrice.

Atropina, subcutanat 0,001 g de 3 ori pe zi, poate ameliora tulburările de conducere dar exagerează tulburările psihice. Are de asemenea efect asupra vărsăturilor.

EDTA sodic 1—2 g în cîteva minute, cu posibilitatea de repetare, produce o hipocalcemie și uneori atenuarea sau dispariția tulburărilor de ritm.

Clorura de potasiu nu se dă la începutul intoxicației, ca și în cazurile cu hiperkaliemie; de asemenea, este contraindicată în alungirea intervalului PR.

Propranololul se injectează i.v. lent în fiole de 5 mg. Se așteaptă rezultatul 2—3 minute și dacă nu s-a obținut se continuă în ritmul de 1 mg/minut. Se urmărește tensiunea arterială, existînd riscul colapsului și al fenomenelor de insuficiență cardiacă.

Sonda endocavitară sub perfuzie de EDTA se poate aplica într-un serviciu de reanimare cardiologică.

Stopul cardiac necesită șoc electric, masaj cardiac extern.

Se evită: sărurile de calciu, efedrina, adrenalina și ionii de potasiu la începutul intoxicației.

12.3.18. INTOXICAȚIILE ACUTE CU CIUPERCI

În afară de ciupercile comestibile există 3 specii de ciuperci mortale: Amanita phalloides — cea mai toxică, Amanita printanieră și Amanita viroasă, care dau *sindromul faloidian* sau *holeriform tardiv*. Există vreo 12 specii periculoase și cca 20 toxice. Nici una dintre metodele populare de a deosebi ciupercile toxice nu are valoare.

Baze clinice. Perioada de latență este 10—20 ore; ea este mai lungă pentru intoxicația faloidiană.

Debutul se face cu vărsături, diaree, colici abdominale, transpirații, vertij, alterarea stării generale.

În perioada de stare se accentuează tulburările gastro-intestinale, bolnavul se deshidratează intens și apare riscul de colaps.

Perioada complicațiilor viscerale este marcată de tulburări nervoase și hepatorenale.

Evoluția poate fi variabilă: spre vindecare, cu ameliorare lentă și crampe musculare; spre icter grav, care se poate vindeca dar rămîn sechele hepatorenale; spre exitus, prin colaps.

Forme clinice. — *Sindromul faloidian*, gastroenteritic sau holeriform tardiv, cu crampe musculare și evoluție către colaps.

— *Sindromul muscarinic* (sudoral) are incubația scurtă (1—3 ore) și se manifestă cu vărsături, crampe și diaree fără intensitatea precedentului. Bradicardia, mioza, și tendința spre sincopă sînt de asemenea caracteristice.

— *Sindromul panterinian*, denumit şi atropinic, din cauza asemănării cu intoxicaţia cu beladonă. Incubaţia este scurtă, după care urmează vărsături, diaree, delir, euforie, confuzie; gura şi pielea sînt uscate, midriaza şi tahicardia completează sindromul.

— *Sindromul helvetian* sau hemolitic, apare după 4—8 ore de la ingestie cu vărsături şi diaree, după 24 ore apare hemoliza şi după alte 48 ore se constituie un icter hepatic şi hemolitic.

Tratament. Antidot. Atropina reprezintă un antidot al tulburărilor colinergice produse de diferitele ciuperci toxice, cu excepţia sindromului panterinian. Antidotul antifaloidian preparat de Institutul Pasteur din Paris, administrat în doze de 50—70 ml în interval de 12 ore, nu are rezultate terapeutice evidente. În general antidoturile dau rezultate modeste pentru că toxinele se fixează în cîteva minute în celulele hepatice, fenomenele clinice fiind expresii tardive ale unor leziuni celulare constituite.

Tratamentul sindromului faloidian (holeriform tardiv). — Spălătura gastrică nu este folosită în cazul vărsăturilor. Dacă sînt prezente numai greţuri se face spălătura gastrică (1—2 l apă).

— Provocarea vărsăturilor este necesară mai ales cînd fragmentele de ciuperci ingerate sînt mari, obstruînd tubul de spălătură.

— Purgativul salin este folosit dacă nu a apărut diareea.

— Compensarea pierderilor hidrice se face cu soluţie glucozată 15%, la care se adaugă sare, clorură de potasiu, bicarbonat de sodiu în raport cu pierderile de lichide şi electroliţi.

— Hemodializa se aplică repetat în insuficienţele renale acute.

Măsuri terapeutice accesorii: corticoterapia se face în stări de şoc, vitamina K pentru hemoragii, vitamina C, arginină, metionină, extracte hepatice, antitriptice etc.

Tratamentul sindromului muscarinic (sudoral). — Atropina (1 mg i.v.), repetată pînă cînd apare midriaza sau uscăciunea gurii; are valoare de antidot.

— Alte măsuri: spălătura gastrică, provocarea vărsăturilor, reechilibrarea electrolitică, enunţate precedent, au aceeaşi indicaţie.

Tratamentul sindromului panterinian (atropinic). — Se interzice administrarea atropinei care este folosită în sindromul muscarinic. Se dau calmante şi sedative şi se aplică măsurile de reanimare adecvate.

Tratamentul sindromului helvetian (hemolitic). — Se evacuează tubul digestiv după indicaţiile arătate.

— Exsanguinotransfuzia mai ales la copil este destinată să combată fenomenele hemolitice.

— Se aplică măsuri de reanimare respiratorie şi cardiacă.

Se va evita morfina pentru combaterea durerii, deoarece prin constipaţia pe care o produce împiedică eliminarea ciupercilor toxice din intestin.

Atropina nu se administrează cînd tulburările de tip colinergic sînt reduse, sau predomină sindromul atropinic.

12.3.19. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU PARASIMPATICOLITICE ŞI PARASIMPATICOMIMETICE

12.3.19.1. INTOXICAŢIA ACUTĂ PRIN SOLANEE

Principalele solanee sînt beladona (Atropa belladona), jusquiama (Hyoscianus niger) şi datura (datura stramonium). Ele au un efect dominant midriatic prin alcaloizii respectivi: atropina, hiosciamina, scopolamina şi solanina. Acestea au o acţiune electivă asupra sistemului parasimpatic, fiind parasimpaticolitice.

Intoxicaţia acută cu atropină. Toxicitate. Dozele mortale sînt pentru sulfatul de atropină per os 1—10 ctg, pentru atropină administrată subcutanat, 5—10 mg şi pentru extractul de Belladonă, 1, 2 g.

Baze clinice. Simptomele în funcţie de doză şi de calea de administrare apar după cîteva minute sau ore.

Intoxicaţiile uşoare prezintă uscăciunea gurii, cefalee, vertije, tahicardie moderată şi midriază.

Intoxicaţiile mijlocii, sînt caracterizate prin midriază accentuată, tahicardie, iar ca fenomene neuropsihice se constată vertijul în ortostatism, stare ebrioasă fugace şi halucinaţii.

Intoxicaţia gravă se însoţeşte rapid de uscăciunea insuportabilă a gurii şi faringelui, de sete intensă, pielea este uscată, cu eriteme sau roşeaţă scarlatiniformă; mucoasele sînt roşii şi tumefiate; presiunea intraoculară creşte şi în acelaşi timp pot apare vărsături şi retenţie de urină.

Fenomenele neuropsihice sînt foarte marcate. La început se constată o stare de excitaţie cu agitaţie psihomotorie, ţipete, logoree, furie, delir, halucinaţii vizuale, uneori mişcări carfologice, ataxii şi convulsii. După această fază apare somnolenţa, stupoarea şi coma profundă.

Respiraţia este rară, putînd îmbrăca ritmul Cheyne-Stockes sau Kussmaul.

Coma este adesea ireversibilă. Moartea se produce în colaps cu paralizie respiratorie.

Prognostic. Evoluţia este favorabilă dacă intoxicaţia nu e mai veche de 12 ore şi dacă bolnavul nu a intrat în comă.

Intoxicaţia acută cu hiosciamină. Prin consumul foilor de Datura pot apărea două forme de intoxicaţie:

— *forma delirantă* — cu agitaţie hipomaniacală impulsivă, logoreică; delirul se însoţeşte de halucinaţii terifiante şi convulsii; bolnavul este hipertermic;

— *forma comatoasă* care este precedată de somnolenţă, halucinaţii reduse şi de instalarea lent-progresivă a comei.

Intoxicaţia acută cu Hioscină (Scopolamina). Spre deosebire de atropină şi hiosciamină, acţiunea toxică a scopolaminei se manifestă prin narcoză. Această stare se traduce printr-o somnolenţă iniţială, stupoare şi pierderea cunoştinţei. Dozele mai mari de 8 mg pot duce la insuficienţă respiratorie şi edem pulmonar acut.

Tratament. Antidot. Nu există antidot specific. Totuşi se poate administra pilocarpina 5—10 mg subcutanat, repetîndu-se la nevoie la 30—60 minute, pînă la umezirea cavităţii bucale. Acest antidot fiziologic se foloseşte numai în cazurile uşoare şi medii.

Măsuri terapeutice imediate: — Spălătura gastrică, sau administrarea orală de suspensie de cărbune activat, sau de lapte, urmată de provocarea de vărsături, sînt aplicate ori de cîte ori este posibil. Aşa-zisul antidot universal, prin conţinutul său în acid tanic poate precipita alcaloizii şi să-i facă inabsorbabili.

— Purgative saline se administrează pe cale gastrică.

Măsuri terapeutice generale. — Se reduce hiperpirexia prin împachetări umede.

— Hidratarea orală, poate fi înlocuită cu perfuzii cu soluţii glucozate şi saline, cînd bolnavul nu poate înghiţi.

— Convulsiile se suprimă prin anestezic cu eter, nu cu barbiturice.

— Sondajul vezical este necesar în retenţia urinară.

— Bromurile reduc excitabilitatea şi uneori delirul.

— Insuficienţa respiratorie şi circulatorie se tratează cu măsurile corespunzătoare.

— Tulburările oculare necesită instilaţii de pilocarpină 0,5%, şi protecţia de lumină puternică.

Se vor evita: barbituricele (folosite de obicei în convulsii), deoarece deprimă centrii respiratori; este prohibită de asemenea, folosirea salicilaţilor ca antipiretici.

12.3.19.2. INTOXICAŢIA CU PARASIMPATICOMIMETICE (PILOCARPINA, ESERINA, PROSTIGMINA ŞI ACETILCOLINA)

Deşi aceste substanţe au comună proprietatea de a excita parasimpaticul, între ele există deosebiri de acţiune, unele fiind colinergice, altele au o acţiune nicotinică.

Toxicitate. Pentru pilocarpină doza toxică este de 20 mg; pentru eserină este în jur de 10 mg, iar pentru prostigmină, în jur de 45 mg (pe cale orală).

Baze clinice. Simptomele sînt asemănătoare cu cele ale sindromului muscarinic din intoxicaţiile cu organofosforice, sau cu unele ciuperci: mioză, transpiraţii profuze, hipersalivaţie, vărsături, diaree, colici abdominale. Se întîlnesc de asemenea fatigabilitatea, ameţeli, secuse musculare. Tensiunea arterială este crescută, iar pulsul tahicardic. Mai tîrziu pielea şi mucoasele devin uscate setea este intensă, dispneea poate ajunge paroxistică, iar cazurile grave evoluează către edem pulmonar acut şi exitus.

Tratament. Antidot. Atropina este un antidot fiziologic. Ea se administrează i.v. sau i.m. Doza este de 2—3 mg, repetate la fiecare 2 ore, în funcţie de greutatea corporală şi intensitatea fenomenelor respiratorii.

Alte măsuri terapeutice. În faţa unor fenomene de asfixie se face respiraţie artificială; convulsiile şi colapsul sînt tratate după indicaţiile generale menţionate.

12.3.20. INTOXICAŢIILE ACUTE CU ACID CIANHIDRIC ŞI CIANURI

Aceste substanţe sînt folosite în galvanoplastie, în chimia minerală şi ca pesticide.

Acidul cianhidric liber sau provenit din cianuri eliberează cianul (CN), care inhibă citocromoxidaza împiedicînd astfel utilizarea oxigenului în organism.

Toxicitate. Doza minimă letală pentru acid cianhidric este de 0,05 g, iar pentru cianură de sodiu şi potasiu de 0,10—0,20 g. Vaporii de acid cianhidric sînt toxici în concentraţie de 0,3 mg/m^3.

Baze clinice. Forma supraacută, sau fulgerătoare, prin rapiditatea evoluţiei depăşeşte posibilităţile terapeutice. Moartea poate apărea în cîteva secunde, sau în 2—3 minute, cu convulsii epileptiforme, apnee, cianoză, paloare, midriază, edem pulmonar acut.

Intoxicaţia acută se traduce prin constricţie toracică, cefalee, vertij, greţuri şi vărsături, după care apar tulburările respiratorii, care culminează cu apnee, convulsii tonico-clonice şi la sfîrşit apare stadiul terminal asfixic.

Forme minore şi atipice apar la cei care mînuiesc acidul cianhidric. Fenomenele caracteristice sînt neliniştea, cefaleea şi vărsăturile, uneori apare hipertemia şi tulburările de echilibru. În general fenomenele menţionate se ameliorează în cîteva ore după întreruperea contactului intoxicatului cu substanţa toxică.

Prognostic. Bolnavul poate fi salvat dacă supravieţuieşte după 30 minute şi dacă tratamentul este instituit cu toată intensitatea. Dacă tabloul clinic nu se modifică în 60 minute, prognosticul este sumbru.

Tratament. Antidot. Nitritul de amil inhalat şi nitritul de sodiu pe cale i.v. produc methemoglobină care fixează gruparea cianică cu producere de cianhemoglobină, eliminînd enzimele respiratorii blocate.

Nitritul de amil se administrează prin inhalare (o fiolă la 5 minute); această metodă se întrerupe dacă tensiunea arterială scade sub 80 mmHg.

Nitritul de sodiu în soluţie de 3%, 10 ml i.v. (în ritm de 2,5—5 ml/minut) se administrează pînă la amendarea fenomenelor, sau pînă la coborîrea tensiunii arteriale.

Tiosulfatul de sodiu transformă acidul cianhidric şi cianurile în sulfocianuri, care sînt foarte puţin toxice. Tiosulfatul de sodiu se administrează în soluţie 25% i.v. (2,5—5 ml/minut) pînă la doza de 50 ml. Hidroxicobalamina şi EDTA dicobaltic (Kelocyanor) au putere de antidot, dar sînt costisitoare fără să depăşească eficacitatea precedentelor.

Intoxicaţia prin ingestie. Se administrează nitrit de amil sau de sodiu. Se face spălătură gastrică sau administrarea de permanganat de potasiu 1:5 000, sau de apă oxigentaă 3%, după care se provoacă vărsături. Se dau purgative saline pe cale orală, sau pe sondă gastrică.

În formele supraacute se face masajul cardiac, ventilaţia asistată. Dar aceste măsuri nu sînt eficace dacă fenomenele toxice sînt prelungite. Oxigenoterapia hiperbară poate fi deosebit de utilă.

Transfuziile de sînge se folosesc cînd concentrarea methemoglobinei trece de 30—40%.

Se evită — pierderea timpului cu respiraţia artificială, deoarece oxigenul nu poate fi folosit de către celule.

Spălătura gastrică nu se face înainte de administrarea de antidoturi (nitriţi şi tiosulfat), ci după aceasta.

12.3.21. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU CHININĂ

Chinina folosită în trecut în mare măsură ca antipiretic şi antipaludic este ingerată în scop de sinucidere sau ca avortiv.

Toxicitate. Doza letală la adulţi este de 10—20 g per os, iar la copilul de un an, 1—2 g. Cardiacii au o mare sensibilitate putînd fi întîlnite cazuri cînd decesul apare după 2 g de chinină. Acţiunea toxică este şi mai importantă dacă chinina se administrează i.v. Substanţa este un depresor al sistemului nervos, posedă o acţiune parasimpaticolitică şi inhibitorie a oxireducerilor celulare.

Baze clinice. Forma comună este caracterizată prin tulburări digestive (dureri epigastrice, greaţă, vărsături), contracturi clonice şi tonice, acufene, surditate, midriază, cecitate prin restrîngerea cîmpului vizual („vedere în ţeavă de puşcă“), paliditatea retinei, strîmtoare filiformă a vaselor retiniene şi tulburări psihice (agitaţie, halucinaţii, delir).

Forma gravă este caracterizată de stări comatoase, prăbuşiri ale tensiunii arteriale, aritmii cardiace şi tulburări vizuale persistente, mai ales prin atrofia nervului optic.

Tratament. Antidot. Nu există antidot specific.

Măsuri terapeutice imediate. — Spălătura gastrică sau administrarea per os de apă, suspensie de cărbune activat, lapte, urmate de provocarea vărsăturilor, sînt destinate eliminării resturilor de substanţă toxică.

Purgativ salin per os, sau pe sondă gastrică.

Măsuri terapeutice generale. Soluţiile glucozate 10% facilitează eliminarea toxinelor.

Examenul oftalmologic trebuie efectuat de urgenţă. Pentru amauroza chininică, se fac infiltraţii retrobulbare de atropină sau acid nicotinic; de asemenea se dă acid nicotinic i.v. în doze de 50—100 mg de 3 ori pe zi, în amestec cu 10 ml xilină, apoi vitamina A (300 000 unităţi pe zi), vitamina B_1 (100—300 mg pe zi), vitamina B_{12} (1 000—2 000 gama pe zi), nitrit de sodiu 3% (5 ml i.v.). Convulsiile se tratează cu Pentothal 500 mg (o fiolă) i.v. foarte lent.

La copil, dacă intoxicaţia este severă, se face exsanguinotransfuzia cît mai repede cu putinţă.

12.3.22. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU NICOTINĂ

Nicotina se prezintă ca un lichid uleios şi este un alcaloid al tutunului. Utilitar este folosită ca pesticid.

Toxicitate. Doza letală este de 60 mg. Acţiunea toxică este puternică şi brutală. Intoxicaţii acute pot apărea prin absorbţie cutanată (în apicultură), prin ingestie la copii (2 ţigări ingerate pot fi mortale), ca şi prin inhalaţie, mai ales la cei neobişnuiţi. Nicotina stimulează şi apoi deprimă fibrele simpatice şi parasimpatice, creierul şi măduva. Cea mai gravă tulburare este însă depresiunea bulbară, care poate duce la exit.

Baze clinice. Forma acută se caracterizează prin tulburări digestive (arsuri faringiene şi epigastrice, colici abdominale, diaree), tulburări neuropsihice (tremurături, obnubilare, depresiune respiratorie de origine bulbară) şi prăbuşire tensională.

Forma uşoară este caracterizată de o stare ebrioasă cu titubaţie, cefalee, paloare, sudori şi frisoane.

Tratament. Antidot. Permanganatul de potasiu soluţie 1/5 000 poate fi considerat ca un antidot relativ, neutralizînd nicotina în tubul digestiv. Cu această soluţie se face spălătura gastrică. Nu există antidot pe cale generală.

Măsuri terapeutice imediate. Tegumentele se spală cu apă şi săpun. Dacă nu este posibilă spălătura gastrică se dă în ingestie apă sau suspensie de cărbune activat, după care se provoacă vărsături. Se administrează de asemenea un purgativ sodic per os, sau pe sondă gastrică. În insuficienţa respiratorie acută se face respiraţie artificială cu oxigen. Dacă apare stopul cardiac se face masajul cardiac şi respiraţie „gură la gură".

Se recomandă uneori Diparcol (derivat fenotiazinic) care se dovedeşte eficient în intoxicaţiile nicotinice experimentale.

12.3.23. INTOXICAŢIA ACUTĂ CU ANTALCOL

Produsul Antalcol (Antabuse, Antaetyl) inhibă acetoildehidoxidaza care împiedică oxidarea alcoolului în organism. Substanţa este folosită pentru dezintoxicarea alcoolică.

Toxicitate. Intoxicaţia acută apare după ingerarea de doze mari, sau dacă se ingeră în acelaşi timp şi alcool. Substanţa propriu-zisă este puţin toxică, dar după ingestia alcoolului în cantităţi chiar reduse (0,5—2 g) poate produce moartea.

Baze clinice. Ingestia a 10 g Antalcol poate provoca greţuri, vărsături, incoordonarea mişcărilor şi albuminurie, care se amendează în circa 5 zile.

Consumarea de alcool la 4—24 ore după Antalcol face ca în cîteva minute să apară un edem conjunctival, roşeaţa feţei, transpiraţii, dispnee, hipotensiune şi uneori colaps. Uneori prăbuşirea tensională poate duce la infarcte de miocard.

Alte simptome care se întîlnesc mai des sînt: greţuri, vărsături, ameţeli, somnolenţă, jenă toracică, anxietate.

Tratament. Antidot. Nu există antidot specific.

Măsuri terapeutice imediate — La cei cu ingestie simultană de Antalcol şi alcool, se administrează oxigen şi se face respiraţie artificială; hipotensiunea arterială este combătută cu efedrină 25 mg subcutanat şi, în cazuri mai severe, cu Noratrinal, 2—4 mg în perfuzie i.v.

Se recomandă de asemenea spălătura gastrică dacă este posibilă şi perfuzii rapide cu 500 ml glucoză 5% i.v.

În intoxicaţia acută propriu-zisă se recomandă spălătura gastrică, sau administrare de apă simplă, suspensie de cărbune activat, după care se provoacă vărsături; de asemenea, se administrează purgativ salin pe cale orală sau pe sondă gastrică.

Măsuri terapeutice generale. — Perfuzia de soluţie glucozată 5%, în cantitate de 200 ml.

Vitamina C i.v. se administrează în cantitate de 1—2 g în 24 ore. În caz de insuficienţă respiratorie sau circulatorie se aplică măsurile indicate.

Se evită: ingestia de grăsimi, care dizolvă Antalcolul ca şi cea de alcool, cel puţin 10 zile de la administrarea antalcoolului.

ERATĂ

Pag.	*Rînd*	*În loc de:*	*Se va citi*
69	12 de jos	cu	fără
228	4 de sus	Negamicin	Magneziu
249	17 de jos	normale	hormonale
285	tab. 7 VI col. III rîndul 5 de sus	6 mg	60 mg
286	tab. 7 VI col. III rîndul 13 de sus	250 g	0,250 g
318	5 de jos	externă	extremă
580	17 de sus	Acidoza	Alcaloza
591	3 de sus	0,10	0,010